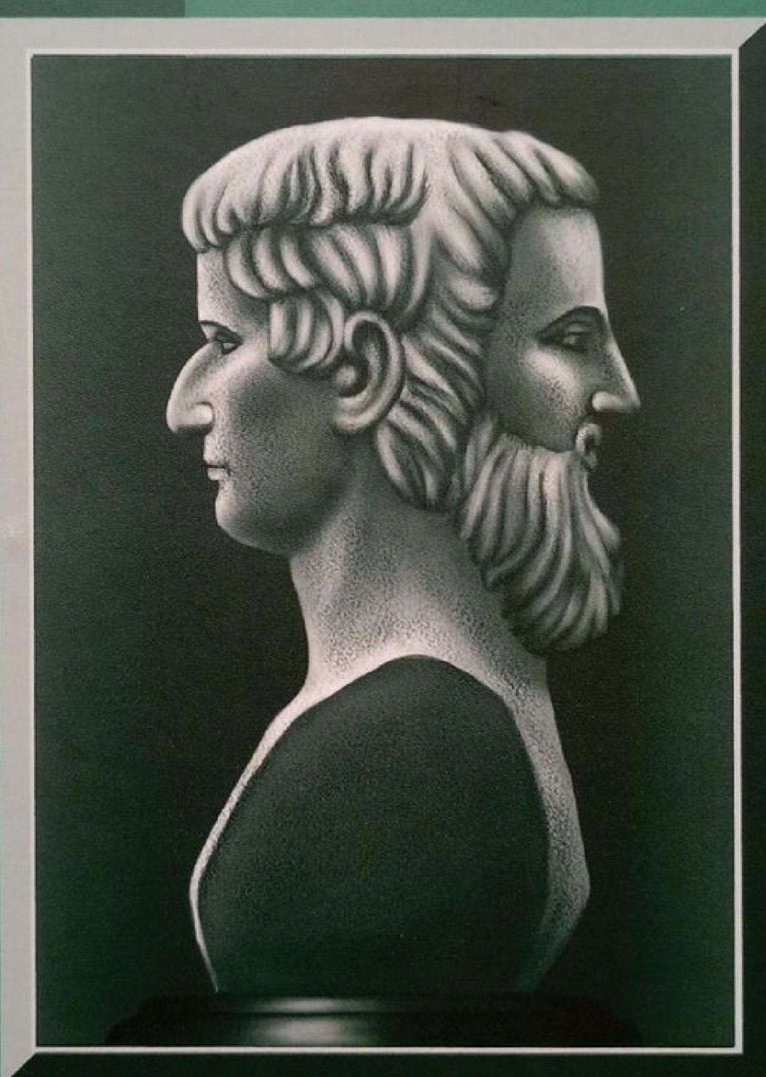
Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно





Дегенерация

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

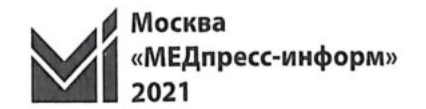


Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

7-е издание


Москва
«МЕДпресс-информ»
2021

УДК 616.832-004.2
ББК 56.12
Ш73

Книга предназначена для медицинских работников.

Шмидт, Татьяна Евгеньевна.

Ш73 Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. – 7-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 280 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-831-8

В книге авторы попытались осветить состояние проблемы рассеянного склероза на современном этапе. Практически во все разделы внесены дополнения и изменения, но наиболее существенно изменены главы, в которых рассматриваются вопросы патогенеза рассеянного склероза. Более подробно представлены эмоционально-аффективные и когнитивные нарушения. Существенно расширен раздел, посвященный клинике острого рассеянного энцефаломиелита. Рассмотрены разнообразные новые подходы к лечению, часть из которых уже внедряется в повседневную практику. В данное издание включена глава, посвященная рассеянному склерозу у детей и его дифференциальной диагностике.

Книга предназначена для практикующих врачей-неврологов.

УДК 616.832-004.2
ББК 56.12

ISBN 978-5-00030-831-8

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АПК – антигенпредставляющие клетки
АТ – антитела
ВВИГ – внутривенно вводимый иммуноглобулин
ВП – вызванные потенциалы
ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГГЦ – гипергомоцистеинемия
ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ИЛ – интерлейкины
КИС – клинически изолированный синдром
КТ – компьютерная томография
МАГ – миелин-ассоциированный гликопротеин
МАО – моноаминооксидаза
МЕ – международные единицы
ММП – матриксные металлопротеазы
МНТФ – мозговой нейротрофический фактор
МОГ – миелинолигодендроцитарный гликопротеин
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАТ – нейтрализующие антитела
НТ-3 – нейротрофин-3
ОАТ – олигоклональные антитела
ОБМ – основной белок миелина
ОДЦ – олигодендроциты
ОМ – оптикомиелит
ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
ПЛП – протеолипидный протеин
ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
пРС – педиатрический рассеянный склероз
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
ППРСО – первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РБН – ретробульбарный неврит
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
РС – рассеянный склероз
СКВ – системная красная волчанка
ТВП – тригеминальные вызванные потенциалы
ТКР – Т-клеточный рецептор
ТМ – трансфер-магнетизация (перенос намагниченности)

ФНО – фактор некроза опухолей
ФРН – фактор роста нервов
ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭАЭ – экспериментальный аллергический энцефаломиелит
EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала показателей инвалидизации
HLA (Human Leukocyte Antigen) – антигены лейкоцитов человека
NAA – N-ацетиласпартат

ПРЕДИСЛОВИЕ
к 6-му изданию

Изучение рассеянного склероза – органического заболевания ЦНС – сегодня является, пожалуй, одним из наиболее динамично развивающихся разделов клинической неврологии и смежных нейронаук. В самые последние годы получены данные, позволившие объяснить механизмы аксональной и нейрональной дегенерации при рассеянном склерозе, обоснована гипотеза двойственной роли воспаления при этом заболевании. Все большее внимание привлекают рассеянный склероз у детей, более редкие формы демиелинизирующих заболеваний: острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит Девика. Весьма бурными темпами развивается и совершенствуется фармакотерапия рассеянного склероза, основанная на более глубоком понимании механизмов его развития. Предпринимаются попытки воздействия на самые разные звенья патогенеза рассеянного склероза.

В 6-м издании нашей книги, рассчитанной, как и прежде, в первую очередь на практикующих врачей, мы попытались осветить состояние проблемы рассеянного склероза на современном этапе. Дополнения и изменения внесены нами практически во все разделы, но наиболее существенно изменены главы, в которых рассматриваются вопросы патогенеза рассеянного склероза, в частности, взаимоотношение воспаления и дегенерации, нарушение гуморальных иммунных механизмов и механизмы ремиелинизации. Более подробно представлены эмоционально-аффективные и когнитивные нарушения при рассеянном склерозе. Существенно расширен раздел, посвященный клинике острого рассеянного энцефаломиелита. Рассмотрены разнообразные новые подходы к лечению, часть из которых уже внедряется в повседневную практику. Представлены результаты наиболее значимых международных исследований последних лет. В данное издание нами включена также глава, посвященная рассеянному склерозу у детей и его дифференциальной диагностике. Увеличено число иллюстраций – авторы выражают благодарность сотрудникам отделения нейрорентгенологии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко – академику РАН, д.м.н. В.Н.Корниенко, академику РАН, д.м.н., проф. И.Н.Пронину, к.м.н. С.В.Серкову – и заведующей отделением лучевой диагностики клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова к.м.н. Е.В.Шашковой за предоставленные магнитно-резонансные томограммы, а также д.м.н. Г.Г.Торопиной за иллюстрацию изменений вызванных потенциалов при рассеянном склерозе.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – достаточно широко распространенное дизиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое поражает в основном лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит на определенной стадии своего развития к инвалидизации. Эта болезнь хроническая, в большинстве случаев прогрессирующая, непредсказуемая в течении и в настоящее время неизлечимая. В последние годы отмечается рост заболеваемости РС. Это обусловлено как усовершенствованием методов диагностики, так и абсолютным ростом числа заболевших. Последнее связывают с растущей урбанизацией населения и воздействием различных неблагоприятных факторов внешней среды в промышленно развитых районах. Расширяются и возрастные рамки данного заболевания: типичным возрастом, в котором дебютирует РС, теперь считается возраст от 10 до 59 лет. Выключение в связи с инвалидизацией большого числа трудоспособных людей из активной жизни, большие расходы на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную помощь делают проблему РС социально и экономически значимой.

В период с 1981-го по 1992 г. в США, Великобритании и Австралии вынуждены были прекратить работу не менее 75–85% больных РС. Затраты, связанные с РС, в Великобритании ежегодно составляют 1,2 млрд фунтов стерлингов, из которых 150 млн приходится непосредственно на медицинскую помощь, а 300 млн – на социальную поддержку. В США средние затраты на 1 больного в год составляют 39 500 долларов. Эти данные приводятся без учета дорогостоящих средств иммуномодулирующей терапии. Подсчитано, что только на лечение бетафероном больных в Великобритании требуется около 400 млн фунтов стерлингов в год. «Стоимость» РС прямо пропорциональна степени инвалидизации пациентов. Так, в европейских странах на легко инвалидизированного больного тратится 18 000 евро в год; при средней степени инвалидизации – 36 500 евро, а при тяжелой – 62 000 евро. При этом затраты на иммуномодулирующую терапию составляют только 21%, а остальные расходы связаны с ранним выходом на пенсию, сокращением рабочего времени, проведением курсов психологической адаптации после сообщения пациенту диагноза, сестринской помощью и другими непрямыми расходами. К сожалению, подобных данных для России и стран СНГ нам обнаружить не удалось.

История изучения РС насчитывает более 100 лет, и хотя в последние годы в понимании болезни и ее лечении достигнуто значительное продвижение вперед, остается много нерешенных вопросов. К настоящему времени изменилось представление о самой сущности РС как о заболевании, «поражающем миелиновые оболочки проводников головного и спинного мозга», при котором периоды обострений сменяются периодами полного

или почти полного клинического благополучия. К настоящему времени известно, что уже на ранних этапах болезни имеется повреждение и самих аксонов (причем диффузное, а не только в очагах демиелинизации), в связи с чем в настоящее время РС рассматривается не только как аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, но и как нейродегенеративное. При этом вопросы взаимоотношений воспаления и нейродегенерации во многом остаются неясными. Достоверно показано, что в фазе даже полной клинической ремиссии активность болезни сохраняется, что подтверждается появлением новых очагов демиелинизации (по данным магнитно-резонансной томографии), повреждением аксонов центральных проводящих систем и продолжающимися нарушениями в иммунной системе. Таким образом, РС не является в полном смысле слова «ремиттирующим» заболеванием.

До недавнего времени сроки установления правильного диагноза РС при развитии неврологической симптоматики не имели особого значения, так как врач не мог ни в какой степени повлиять на развитие заболевания. Лечение пациентов заключалось лишь в купировании обострений и проведении симптоматической терапии. В последние годы ситуация радикально изменилась в связи с появлением средств так называемой превентивной, или иммуномодулирующей, терапии. Эти препараты, хотя и не способны излечить больного, в значительной степени меняют течение РС у многих пациентов, предупреждая развитие экзацербаций и замедляя развитие инвалидизации. Активность исследований, посвященных вопросам морфологии, этиологии и патогенеза РС, и, как следствие этого, разработка новых терапевтических подходов к его лечению дают основание полагать, что в не столь отдаленном будущем возможно нахождение способов вторичной клинической профилактики и патогенетического кардинального лечения РС.

Часть I

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

1.1. Эпидемиология

Рассеянный склероз является самым распространенным, после черепно-мозговой травмы, органическим заболеванием ЦНС среди лиц молодого возраста. Показатели распространенности РС в мире в последнее время имеют тенденцию к увеличению. Это связано со стандартным использованием современных нейровизуализационных методов исследования, позволяющих с большой точностью диагностировать РС, а также с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленным улучшением их лечения, реабилитации и социальной помощи. Кроме того, отмечается и заметное увеличение возникновения новых случаев, т.е. наблюдается реальный рост заболеваемости РС. По некоторым данным, за последние 70 лет она возросла в 5 раз, и если ранее зонами высокой распространенности РС считали территории с числом больных 30 и более на 100 тыс. населения, то к настоящему времени данный показатель составляет 50 и более на 100 тыс. Эпидемиологические исследования РС значительно осложняются тем, что время первых проявлений заболевания нередко значительно отдалено от времени его диагностики. Это затрудняет интерпретацию данных, полученных за определенный отрезок времени. Кроме того, в разных эпидемиологических работах используются различные диагностические критерии. Несомненным, однако, является тот факт, что все специалисты, занимающиеся проблемой эпидемиологии РС, отмечают значительное увеличение числа таких пациентов.

Распространенность РС весьма зависит от географических зон: наиболее низка она в зоне экватора и увеличивается по мере удаления от него к северу и к югу. Так, в Северной Европе, Италии, США, Австралии и Новой Зеландии она высока и составляет более 50 на 100 тыс. населения; в Южной Европе, Средиземноморье, Северной Африке – в среднем 10–49 на 100 тыс., а в других африканских странах, Мексике, странах Карибского

бассейна низкая – менее 10 на 100 тыс. По данным на 2007 г., в странах Европейского сообщества имеется 400–450 тыс. пациентов с РС, т.е. 1 человек из тысячи страдает этим заболеванием. Меньше всего РС распространен в Африке среди чернокожих африканцев (зарегистрированы лишь единичные случаи). Редко встречается РС и в Азии, где он представлен особой формой с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга – поперечным миелитом.

Так как считалось, что эта болезнь встречается наиболее часто у людей с белой кожей, известный исследователь РС J.F.Kurtzke характеризовал РС как «заболевание белой расы». Однако в последнее время РС все чаще описывается среди представителей других рас, хотя у афроамериканцев, страдающих РС, имеются некоторые клинические особенности, и они хуже отвечают на иммуномодулирующую терапию, чем представители белой расы. Эти особенности, по всей вероятности, предопределены генетически [40, 41, 43].

В настоящее время в мире насчитывается, по разным оценкам, около 3 млн больных РС. Из них около 450 тыс. в Европе, свыше 350 тыс. в США. Таким образом, распространенность РС в целом, вероятно, составляет 1:1000 населения. Исходя из этого показателя, в России может быть около 150 тыс. больных РС.

Особенно велика распространенность данного заболевания в северных, северо-западных и западных регионах России, где она варьирует от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения. Причем каждый год регистрируется около 5 тыс. новых случаев заболевания.

Женщины болеют РС в полтора-два раза чаще мужчин. Преобладание женщин особенно велико в группе семейных случаев и среди больных молодого возраста.

Поскольку РС, как считалось ранее, очень редко является непосредственной причиной смерти больных, показатели смертности при этом заболевании изучены недостаточно. Однако, по данным голландского регистра больных РС, более половины из них (56,4%) погибают непосредственно от РС (при локализации массивных очагов демиелинизации в стволе мозга, приводящих к нарушениям глотания и дыхания) и связанных с РС осложнений (инфекции мочевыводящих путей и, как следствия этого, почечной недостаточности, пневмонии и сепсиса в случае наличия пролежней у обездвиженных больных). Тем не менее, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, смертность больных РС в странах Западной Европы за последние 30 лет снизилась на 30%, тогда как в странах Северной и Восточной Европы осталась прежней. Вероятно, такая разница объясняется и разным уровнем медико-социальной помощи больным. Анализ продолжительности жизни при РС показывает, что в 1/3 случаев длительность болезни от времени ее возникновения до смерти превышает 30 лет, а в целом больные РС живут на 10 лет меньше, чем их сверстники. Больше всего продолжительность жизни сокращается у пациентов с началом РС после 50 лет. Но в целом заболевание незначительно влияет на этот показатель: у больных РС он составляет 78±0,31 года, а в популяции – 81±0,91 года. Причины смерти при РС зависят от периода заболевания: на ранних его этапах основной причиной смерти являются суициды (суицидальный риск при РС на 37% превышает таковой в популяции), на поздних стадиях РС – его осложнения, упомянутые выше, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания [1, 2, 22, 40].

1.2. Клинические формы

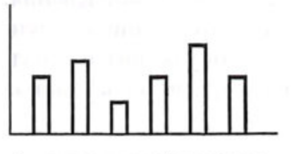
В настоящее время не принято традиционное выделение клинических форм РС (оптической, цереброспинальной, мозжечковой и др.), основанное на ведущих проявлениях заболевания, так как данные нейровизуализационных и электрофизиологических методов исследования свидетельствуют о поражении различных отделов центральной нервной системы при любой из этих форм. Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС), первично-прогрессирующий (ППРС) и первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРСО) (см. рис. 1).

Основными показателями течения заболевания являются наличие и частота клинически определяемых обострений и темп нарастания неврологического дефицита. Обострением принято считать появление новой неврологической симптоматики, выявляемой при клиническом обследовании и сохраняющейся не менее 24 ч. Следует отличать обострения от «псевдообострений». «Псевдообострение» – это появление новой клинической симтоматики или усугубление уже имеющейся, которое может развиться на фоне сопутствующего заболевания или, например, при повышении температуры тела и проходит с нормализацией общего состояния. Это обусловливает важность детального клинического анализа динамики состояния пациента при рассмотрении вопроса об эффективности проводимой иммуномодулирующей терапии и возможном переходе на другой препарат.

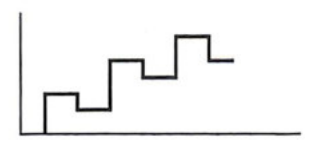
РРС характеризуется эпизодическими обострениями с полным или неполным клиническим восстановлением и фазой стабилизации клинического состояния пациента между экзацербациями. В 75–85% случаев заболевание вначале течет именно так. Клинические ремиссии не означают затухания патологического процесса, который продолжается и при отсутствии клинических проявлений. Об этом убедительно свидетельствуют данные нейровизуализационных методов исследования, которые выявляют увеличение размеров уже имеющихся или появление новых очагов и накопление контраста в некоторых из них. Как правило, с течением времени ремиссии становятся все менее полными и более короткими, и у большинства пациентов заболевание переходит в стадию вторичного прогрессирования.

ВПРС характеризуется постепенным нарастанием неврологических расстройств у пациентов, ранее имевших РРС. ВПРС может протекать

Ремиттирующий рассеянный склероз

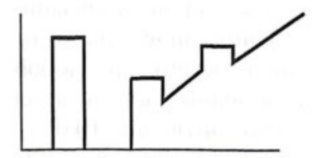


А – отдельные обострения с полными клиническими ремиссиями



Б – обострения с неполными клиническими ремиссиями, но между ними нет нарастания симптоматики

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

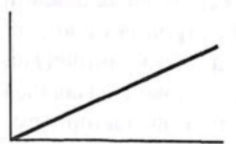


А – обострения сохраняются, и между ними симптоматика продолжает нарастать

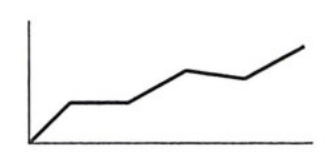


Б – обострений нет, возможна лишь временная стабилизация состояния

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз

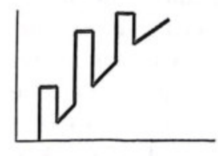


А – симптоматика неуклонно нарастает с самого дебюта заболевания



Б – возможны периоды стабилизации состояния или даже незначительного улучшения

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями



После первой атаки обострения повторяются, но симптоматика неуклонно прогрессирует с самого начала

Рис. 1. Варианты течения рассеянного склероза.

с периодами обострений или приобретать неуклонно прогрессирующее течение. Более чем у половины больных с РРС через 10 лет болезнь трансформируется в ВПРС, а через 25 лет почти все пациенты данной группы имеют ВПРС, эффективность терапии при котором невысока. Поэтому одной из важнейших перспективных задач лечения больных с РРС является предупреждение такой трансформации течения заболевания. Это может быть достигнуто комплексным воздействием на аутоиммунный воспалительный и нейродегенеративный процессы.

ППРС встречается в 10–15% случаев. При этой форме отмечается неуклонное нарастание неврологической симптоматики с самого начала заболевания, возможны лишь незначительные улучшения или редкие плато в течении заболевания. Скорость прогрессирования ППРС различна, однако в большинстве случаев до достижения тяжелой степени инвалидизации проходит меньше времени (в среднем 6 лет), чем при РРС (в среднем 22 года). При МРТ головного мозга нередко определяются лишь небольшие изменения, не выявляются очаги демиелинизации, накапливающие контраст, однако МРТ спинного мозга часто обнаруживает его атрофию. Это обусловлено тем, что при ППРС патоморфологическая картина характеризуется в большей степени нейродегенеративным процессом со значительным повреждением аксонов, нежели воспалительным. Начинается ППРС, как правило, в более позднем возрасте, чем РРС (около 40 лет), среди пациентов не наблюдается преобладания женщин, как при других формах РС. В клинической картине превалирует спинальная симптоматика – наиболее часто она представлена прогрессирующим нижним спастическим парапарезом, нередко сопровождаемым проводниковыми расстройствами чувствительности. Хотя олигоклональные антитела (ОАТ) обнаруживаются и при ППРС, отличие его от других типов РС подтверждается и несколько иными иммунологическими изменениями: Т-лимфоциты таких пациентов продуцируют меньше провоспалительных и больше противовоспалительных цитокинов, чем при иных формах РС [40].

У некоторых больных с ППРС изменения на МРТ и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) идентичны таковым у больных с ВПРС. Такие пациенты, возможно, и являются больными со стертой формой ВПРС, при котором не было субъективно отчетливых клинических проявлений на ранней стадии болезни – стадии РРС – или имелись лишь незначительные проявления, о чем пациенты просто забыли или не придали им значения. Но все же это разные формы. Недавнее исследование с длительным наблюдением за больными РС, проведенное в Канаде, показало, что между ВПРС и ППРС имеются значительные различия. ППРС одинаково часто встречается у мужчин и женщин, тогда как РРС и ВПРС у женщин встречаются примерно в 2 раза чаще; средний возраст перехода в ВПРС – 49 лет, а начала ППРС – 41 год; время достижения 8 баллов по EDSS от начала прогрессирования меньше при ВПРС (15,9 лет), чем при ППРС (25 лет); в клинической картине ППРС преобладает спинальная симптоматика, а при ВПРС – церебральная. Кроме того, как уже было сказано, ППРС от-

личается от других форм РС по нейровизуализационной картине, патоморфологии и иммунологическим показателям. Аутоиммунное воспаление при ППРС значительно меньше выражено, что подтверждается отсутствием эффекта от иммуномодулирующей терапии. Диагностика ППРС нередко представляет значительные трудности. В связи с этим для него предложены специальные диагностические критерии (см. ниже).

ППРСО характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с самого начала заболевания, на фоне которого наступают обострения. Данный вариант встречается редко – в 3–5% [1, 2, 4, 40, 55].

В настоящее время отдельно выделяют еще и клинически изолированный синдром (КИС). Так называют первый эпизод развития неврологических расстройств, заставляющих предполагать РС. КИС развивается за несколько часов или дней и имеет все клинические черты обострения РС. На этой стадии самым важным является исключение другой патологии. Клинически КИС может быть монофокальным или мультифокальным – с диссеминированной неврологической симптоматикой. Определение КИС как моно- или мультифокального основывается только на клинических данных, а не на данных МРТ. Таким образом, понятие «изолированный» относится только к единичному *по времени* возникновению неврологических нарушений. КИС с мультифокальным поражением нервной системы протекает без признаков психических нарушений, нарушений сознания и лихорадки, что отличает его от острого рассеянного энцефаломиелита (см. гл. 5). Наиболее частыми клиническими проявлениями монофокального КИС являются ретробульбарный неврит (РБН), частичный поперечный миелит, синдром Лермитта и парестезии в руках. КИС может регрессировать самостоятельно, но в случаях значительной выраженности симптоматики требуется проведение кортикостероидной терапии. Частым вариантом монофокального КИС у детей является РБН как следствие ветряной оспы, кори, коклюша, инфекционного мононуклеоза, иммунизации. Наличие инфекции за 2 нед. до РБН снижает риск последующего развития РС. Двусторонний или возвратный РБН, напротив, увеличивает его. Риск развития РС после РБН в любом возрасте увеличивается при наличии характерных изменений на МРТ. В этом случае риск развития РС в течение следующего года колеблется от 0 до 50%, а при наличии в ЦСЖ олигоклональных антител – до 72%. Наличие в ЦСЖ основного белка миелина, миелинолигодендроцитарного гликопротеина или антител к этим белкам также рассматривается как признак вероятного развития РС после КИС. При отсутствии очагов на МРТ этот риск в течение 10 лет составляет 22%. *Поперечный миелит* тоже может быть как самостоятельным монофазным заболеванием (см. гл. 5), так и дебютом РС. Риск развития РС увеличивается при неполном поражении поперечника спинного мозга, асимметричных двигательных или чувствительных нарушениях, наличии нескольких очагов в спинном мозге на МРТ. Наибольший риск перехода в достоверный РС имеют пациенты с клинически мультифокальным КИС (даже несмотря на отсутствие изменений на МРТ) и больные с моносимптомным КИС, сопровождаемым наличием 9 очагов на МРТ в Т2-режиме или 1 контрастируемого очага в Т1-режиме [8, 14, 27].

Следует отметить, что примерно у каждого 5-го пациента бывает трудно определить тип течения заболевания. Необходимо тщательно и детально выяснить анамнез заболевания, так как именно тип течения РС определяет решение вопроса о назначении того или иного метода терапии.

У подавляющего числа больных РС, независимо от его клинической формы, тяжесть состояния с течением времени нарастает. Через 10 лет болезни в случае отсутствия патогенетической терапии 50% больных не могут работать и выполнять домашнюю работу, через 15 лет – не могут передвигаться без посторонней помощи, а через 25 лет – ходить, даже с поддержкой.

1.3. Патоморфология

Основная морфологическая черта РС – макроскопически хорошо отграниченный серый или розовый очаг (бляшка), микроскопически имеющий признаки демиелинизации, воспаления и глиоза. Размеры бляшек колеблются от микроскопических до измеряемых сантиметрами. Они локализуются преимущественно в различных участках белого вещества головного и спинного мозга, поэтому типичные клинические проявления РС связаны главным образом с поражением проводящих путей головного и спинного мозга (спастические парезы, нарушение чувствительности, тазовые расстройства и др.). Иногда бляшки могут локализоваться и в сером веществе, содержащем миелиновые волокна (кора, полосатое тело, зрительный бугор, ствол мозга). Вовлечение этих структур объясняет такие более редкие проявления РС, как эпилептические припадки, гиперкинезы, бульбарный синдром, нервно-психические расстройства.

По мере прогрессирования заболевания число бляшек увеличивается, что сопровождается уменьшением объема головного мозга, особенно его лобных долей, истончением спинного мозга и зрительных нервов, расширением желудочков и центрального канала – развивается атрофия головного и спинного мозга [19, 21, 25].

Гистологическое строение бляшки зависит от давности ее образования. В «свежих» бляшках (сроки формирования которых составляют около 6 нед.) обнаруживаются массивные скопления липофагов, содержащих продукты распада миелина, пролиферирующие гипертрофированные астроциты («монстры») и периваскулярные клеточные инфильтраты. Уже в «свежей» бляшке 10% аксонов имеют признаки повреждения, что приводит к их дегенерации. Гибель аксонов находит свое отражение в появлении так называемых черных дыр – очагов пониженной интенсивности сигнала при МРТ в Т1-режиме. Аксональное повреждение имеется и вне видимых очагов демиелинизации. Об этом свидетельствует снижение концентрации N-ацетиласпартата (аксонального и нейронального маркера) в макроско-

пически неизмененном белом веществе. Потеря аксонов является причиной нарастающей атрофии мозга у больных РС и подтверждает тот факт, что РС является не только демиелинизирущим, но и дегенеративным заболеванием ЦНС. По мере удаления липофагами материала распавшегося миелина в бляшке нарастают процессы глиоза, многие аксоны сближаются, изменяются по толщине, становятся извитыми. Между ними формируются слои глиальных волокон, продуцируемых астроцитами-«монстрами». Эти волокна, в которые собраны измененные аксоны, лишенные миелина, придают «старым» бляшкам серый цвет и определенную плотность [4, 27].

В зависимости от выраженности воспаления, иммунологической активности и демиелинизации выделяют 4 типа активных очагов демиелинизации. 1-й тип – ранние очаги, для которых характерно большое количество антигенпредставляющих клеток, имеющих на своей мембране молекулы HLA II класса; 2-й тип – очаги, характеризующиеся лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией с молекулами HLA II класса на поверхности макрофагов и частицами миелина в них, а также признаками ремиелинизации; 3-й тип – очаги с умеренной активностью, в них выявляются клеточные инфильтраты, макрофаги, локализующиеся только по периферии очагов, и активный процесс демиелинизации; 4-й тип – очаги с небольшим количеством активированных макрофагов и липофагов в сочетании с активной демиелинизацией. У каждого отдельного пациента с РС обычно превалирует какой-либо 1 из 4 типов, что связано со стадией процесса и индивидуальными особенностями [27, 40].

В макроскопически неизмененном белом веществе обнаруживаются «теневые» бляшки – очаги ремиелинизации. Они содержат истонченный миелин, а длина между перехватами Ранвье меньше, чем в нормальном волокне, что вызывает замедление проведения импульсов. Тип и масштабы ремиелинизации варьируют при различных формах РС и на различных стадиях заболевания, что, возможно, отражает разные механизмы патогенеза [23].

Восстановление миелина путем ремиелинизации происходит за счет олигодендроцитов (ОДЦ), проникающих в очаги повреждения из оболочек мозга и периваскулярного пространства. С процессом ремиелинизации связывают частичную обратимость неврологического дефекта в течение заболевания. Однако ремиелинизированные участки проводников ЦНС в силу изначального повреждения ОДЦ неравнозначны нормальной миелиновой оболочке [3, 4, 37, 41–43].

1.4. Этиология

Причина РС остается неясной. Заболевание наиболее распространено на территориях с прохладным и влажным климатом, в связи с чем до сих пор обсуждается его связь с какими-либо факторами внешней среды: составом воды, почвы (недостаточностью в ней микроэлементов – кобальта, меди, марганца, цинка, йода), продуктов питания (употребление в пищу

большого количества животных жиров), освещенностью и т.д. В последнее время большое внимание уделяется содержанию в крови витамина D. От 90 до 100% его вырабатывается эндогенно под действием инсоляции, которая максимальна в странах Африки и Азии. В пищевых продуктах витамина D содержится очень мало (исключение составляет лишь рыбий жир). Помимо того что витамин D влияет на содержание кальция в костях и поддержание метаболизма фосфора, он играет роль в иммуномодуляции и клеточной дифференциации. В частности, его активная форма может угнетать Th1-лимфоциты и увеличивать популяцию Th2-лимфоцитов, которые продуцируют противовоспалительные цитокины. В норме содержание витамина D в крови должно составлять не менее 80 нмоль/л. У многих пациентов с РС обнаруживается его дефицит – содержание этого витамина не превышает 25 нмоль/л [5, 28]. Географические показатели распространенности РС могут быть связаны и с экономическим развитием стран, которое, в свою очередь, определяет степень индустриализации и урбанизации. Не исключено, что имеют значение такие факторы, как изменения в диете городских жителей, большая частота использования искусственного вскармливания новорожденных, распространение курения, которое может влиять на иммуномодулирующие свойства Т- и В-лимфоцитов. Ретро- и проспективные исследования влияния курения на возникновение и экзацербации РС выявили его дозозависимый эффект.

Об определенной роли внешних факторов говорят и специальные исследования, которые показали, что если среди европейцев, рожденных и проживающих в Европе, риск заболевания РС достаточно велик, то европейцы, рожденные и проживающие, например, в Африке, болеют редко. И наоборот, чернокожие африканцы, рожденные и проживающие в США или европейских странах, болеют РС значительно чаще, чем на своей этнической родине. В случае смены зоны проживания на риск возникновения РС оказывает влияние возраст, в котором эта смена произошла. Изучение заболеваемости мигрантов из зон высокого риска в зоны низкого риска развития РС (Израиль, Южная Африка, Гавайи) показывает, что переезд до 15-летнего возраста снижает степень риска развития этого заболевания. У европейцев, переехавших после 15-летнего возраста, сохраняется высокая степень риска, присущая месту рождения. Результаты этих исследований также указывают на влияние какого-то фактора или комплекса факторов среды на возникновение болезни. В недавнем исследовании показан повышенный риск развития РС у лиц, имевших длительный контакт с кошками и птицами. Однако до настоящего времени роль ни одного из внешних факторов в развитии РС достоверно не доказана.

Вместе с тем, и в разных регионах с аналогичными природными условиями отмечаются значительные различия в частоте встречаемости РС: например, на Сицилии больных РС в 10 раз больше, чем на Мальте; в США различия заболеваемости РС в одинаковых географических зонах достигают 4–5-кратных значений. Это заставляет предположить наличие и генетической предрасположенности к развитию РС, подтверждающееся следую-

щим: некоторые популяции (североамериканские индейцы, якуты, цыгане, испанцы, австралийские аборигены, новозеландские маори и некоторые другие народности) устойчивы к РС, несмотря на проживание в зонах высокого риска. Аргументом в пользу генетической предрасположенности к РС являются и исследования с использованием близнецового метода, показывающие, что вероятность возникновения РС у второго монозиготного близнеца – 30%, тогда как у гетерозиготного – лишь 4% (по другим данным – 50 и 17% соответственно). Кроме того, примерно у 14% клинически здоровых монозиготных близнецов, больных РС, на МРТ обнаруживаются типичные для РС изменения. Наследственную предрасположенность к РС подтверждает и следующий факт: если риск заболевания РС для популяции в целом составляет 0,2%, то в семьях больных риск развития РС для трех поколений достигает 20%. Однако совпадений клинического фенотипа болезни в этих случаях не отмечается. Значение генетического фактора в развитии заболевания демонстрируется и тем обстоятельством, что родители детей, больных РС, могут в части случаев заболеть им в более старшем возрасте. При анализе семейных случаев показано: если дети заболели в возрасте 16–40 лет, то у их заболевших родителей болезнь начиналась в 48–60 лет [41].

Наиболее вероятным является положение о полигенной основе предрасположенности к РС, т.е. генотип больных РС складывается из множества независимых или взаимодействующих генов, каждый из которых вносит свою лепту в риск развития РС. Большое значение в формировании предрасположенности к РС имеет определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), располагающегося на 6-й хромосоме. Эти гены называют также HLA-системой (Human Leukocyte Antigen – антигены лейкоцитов человека). Они обусловливают своеобразие иммунных реакций каждого человека, так как структура молекул HLA играет решающую роль в запуске иммунного ответа на любой антиген. Наиболее сильной является связь РС с локусами ГКГ (или HLA) II класса. Генотип конкретного больного может быть маркером, предсказывающим течение заболевания и эффективность терапии. Показано, что больные с гаплотипом HLA-DR2 реагируют на лечение копаксоном и не отвечают на применение интерферонов бета. Таким образом, генетические факторы играют важную роль как факторы риска развития РС и, вероятно, определяют течение РС, а также ответ на проводимую терапию. У разных народов риск развития РС ассоциируется с разными локусами HLA II класса. Наиболее вероятным типом наследования предрасположенности к РС является рецессивный тип. А так как не все монозиготные близнецы конкордантны по РС, то очевидно, что для реализации генетической предрасположенности необходимо участие внешних факторов [1, 2, 7].

Представляет интерес исследование, в котором показано, что у мужчин, больных РС, вес при рождении был в среднем на 500 г больше. В миелиногенезе ЦНС, который в значительной мере происходит постнатально, принимают участие жирные кислоты. Их содержание у крупных младенцев может отличаться от нормы, что приводит к нарушениям структуры миелина. Если эти данные подтвердятся, встанет вопрос о корректировке веса плода в случаях, если рождение ребенка ожидается в семье больного РС [39].

На сегодняшний день представляется весьма вероятной и роль вирусов в возникновении болезни. Косвенным подтверждением служат «вспышки» заболевания, которые были описаны как «эпидемия РС» на Фарерских островах и в Исландии, а также отмеченные не так давно во Флориде, Калифорнии и Канаде. До Второй мировой войны на Фарерских островах, расположенных в Северном море и принадлежащих Дании, не было зарегистрировано ни одного случая РС. Однако после того как во время войны там были расквартированы 8 тыс. солдат британской армии, на Фарерах стали появляться больные РС: в 1950 г. был зарегистрирован 41 случай, в 1961 г. – 64 случая. В Исландии же до появления британских войск заболеваемость РС составляла 1,9 на 100 тыс. населения, а с 1945 по 1954 г. составила 3,2 на 100 тыс. Такой рост заболеваемости связывали с занесением на данные территории какого-то инфекционного агента. Но все попытки идентифицировать возбудителей РС по сей день безуспешны. Поиски инфекционного триггера РС происходят с разной интенсивностью – от повышенного интереса до полного отрицания. На разных этапах изучения РС высказывались предположения о роли вирусов бешенства, простого герпеса, кори, собачьей чумки, Т-лимфоцитарного вируса человека I типа. Было показано, что у лиц, переболевших инфекционным мононуклеозом, вызываемым вирусом Эпштейна–Барр, риск развития РС в 5 раз выше. Обсуждается роль вируса герпеса 6-го типа в связи с его высокой нейротропностью – первичное инфицирование может вызывать такие осложнения, как менингит и менингоэнцефалит. Этот вирус поражает клетки как лимфоидного, так и нелимфоидного происхождения, что может приводить к нарушениям в иммунной и нервной системах, подобным тем, которые имеются при РС. Что же касается частых острых респираторных вирусных заболеваний, предшествующих развитию РС, то они, по всей вероятности, служат лишь признаком измененной иммунной реактивности организма. Не подтверждена также предполагавшаяся ранее связь между вакцинацией против гепатита В и развитием РС. Возможно, не какой-то один, а разные вирусы могут служить пусковым механизмом патологических иммунных реакций в центральной нервной системе при РС.

Высказывается и неожиданное предположение, что РС вызывается каким-то ретровирусом, передающимся половым путем. В пользу этого приводится довольно много аргументов, среди которых можно отметить следующие:

- распределение больных РС по полу и возрасту совпадает с таковым при других транссексуальных инфекциях (например, гонорее);
- эпидемиологические исследования указывают на связь возникновения РС с возрастом начала сексуальной жизни;
- многие «вспышки» РС совпадают со значительным увеличением мужского населения (Фарерские острова);

- уже доказано, что тропический спастический парапарез, весьма схожий с первично-прогрессирующим РС, передается половым путем;
- РС часто встречается в открытых сообществах и очень редко – в изолированных;
- рост заболеваемости РС в Европе и США после 1960-х годов совпал с «сексуальной революцией» в этих странах;
- анализ заболеваемости РС на Сардинии показал значительный риск возникновения заболевания у супругов пациентов с РС [1, 13, 41–43].

Однако на сегодняшний день ни один из исследованных инфекционных агентов не определен как возбудитель РС. Вероятно, это обусловлено тем, что РС вызывается и/или усугубляется действием многих инфекционных агентов, широко распространенных в популяции. Роль инфекции в патогенезе развития иммунных расстройств при РС будет подробно рассмотрена ниже.

Несомненна и роль гормональных факторов в возникновении РС, как и других аутоиммунных заболеваний, которые значительно чаще встречаются у женщин. При синдроме Шегрена, например, соотношение женщин и мужчин составляет 19:1. В США из 8,5 млн пациентов с аутоиммунными заболеваниями 6,7 млн – женщины. Хотя РС чаще встречается у женщин, у мужчин течение его, как правило, более агрессивное, они быстрее инвалидизируются, чаще имеют неуклонно прогрессирующее течение болезни. По некоторым данным, современные иммуномодуляторы (например ребиф) при вторично-прогрессирующем варианте РС оказывают лучшее действие на женщин, чем на мужчин. Кроме того, показана связь гиперактивности гормональной оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники/половые железы с клиническим течением РС. В ранней фазе заболевания эта гиперактивность незначительна, но она возрастает при переходе в стадию прогрессирования. И особенно высока эта активность при первично-прогрессирующем течении РС. Таким образом, весьма вероятной представляется роль гормонов в развитии нейродегенеративных процессов, преобладающих на стадиях прогрессирования РС [54].

Итак, к настоящему времени РС считается мультифакторным заболеванием, развивающимся при возможном участии воздействия вируса (вирусов?), факторов внешней среды и, вероятно, гормональных факторов при наличии генетической предрасположенности. Вклад каждой из причин оценивается различно. C.M.Poser считает, что генетические факторы, видимо, в большей степени влияют на заболеваемость РС, а средовые – на его клинические проявления [41–43].

1.5. Патогенез

В последние годы данные, полученные с помощью морфологических, иммунологических и нейровизуализационных методов исследования, в значительной степени изменили традиционные представления о рассеянном склерозе как о заболевании ЦНС, имеющем ремиттирующее течение и приводящем к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга. Оказалось, что даже в фазе клинической ремиссии патологический процесс продолжается, с самого начала заболевания страдают осевые цилиндры нервного волокна и помимо белого вещества ЦНС поражается серое вещество коры и подкорковых образований. При этом целый ряд вопросов до сих пор остается без ответов. Разные варианты течения РС, гетерогенность его клинических проявлений, разный эффект иммуномодулирующей терапии при одинаковых клинических формах предполагают наличие различных патогенетических механизмов повреждения ЦНС при этом заболевании [1, 2, 41–43].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что при РС имеют место 2 патологических процесса: очаговое воспаление с образованием периваскулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенерация, проявляющаяся диффузным повреждением аксонов и апоптозом нейронов. Воспалительные и дегенеративные процессы в ЦНС различаются по проявлениям, течению, биохимическим и нейровизуализационным характеристикам, морфологии и ответам на терапию. По многим этим параметрам РС является воспалительным заболеванием. Проявлениями активного воспалительного процесса являются клинические обострения РС, а также появление новых очагов и накопление в них контраста, отражающее нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что определяется при проведении МРТ-исследований. С другой стороны, постепенное неуклонное нарастание инвалидизации, как это происходит при ВПРС и ППРС, более типично для течения дегенеративного процесса. Нейродегенерация лежит в основе нарастания неврологического дефицита и необратимой симптоматики, что находит свое отражение в формировании так называемых стойких «черных дыр» (участков необратимой гибели аксонов) и развитии атрофии головного и спинного мозга, видимых при МРТ. Разные «пороги» развития нейродегенеративного процесса, перестающего зависеть от воспаления, по-видимому, обусловлены возрастом и связанным с ним снижением нейропластичности, а также генетическими особенностями отдельных пациентов [19, 58].

Выяснение различных аспектов патогенеза РС привело к появлению новых методов патогенетической терапии и служит основой для поиска еще более специфичных дифференцированных способов воздействия на патологический процесс.

Механизм развития воспалительных аутоиммунных изменений в ЦНС достаточно изучен. В норме иммунная система «отличает» антигены собственных тканей от чужеродных (бактерий, вирусов и т.д.) и не разрушает их. Аутоиммунный процесс развивается, когда иммунная система организма не способна к этому различению и вследствие схожести экзогенного антигена с антигенами собственных тканей начинает их «атаковать». В случае РС такой мишенью становится миелин ЦНС.

Основными компонентами иммунной системы являются 2 вида мононуклеарных лейкоцитов – моноциты и лимфоциты (последние составляют

75% циркулирующих мононуклеарных клеток), вырабатывающиеся в вилочковой железе, селезенке и лимфатических узлах. Функцией моноцитов (которые при оседании в тканях становятся макрофагами) является поглощение и удаление различных чужеродных органических микрочастиц. Кроме того, они секретируют протеазы, способные разрушать миелин, и простагландины, поддерживающие воспалительные процессы. Лимфоциты разделяются на В- и Т-лимфоциты. В-лимфоциты оседают в костном мозге и продуцируют антитела. Более многочисленные Т-лимфоциты циркулируют в периферической крови и активируются лишь тогда, когда встречаются с антигеном, к которому они сенсибилизированы.

Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является положение об активном проникновении через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга Th1-лимфоцитов, потенциально аутоагрессивных к антигенам миелина. Эти Th1-лимфоциты под действием ряда факторов (см. ниже) активируются, пролиферируют и «запускают» эффекторные реакции, повреждающие миелин и аксоны. В патогенезе воспалительного аутоиммунного процесса в ЦНС основное значение имеет повышенная продукция Th1-лимфоцитами провоспалительных цитокинов – универсальных посредников межклеточного взаимодействия в иммунной системе. Основными «виновниками» хронического патологического процесса в мозге при РС считаются такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухолей альфа, гамма-интерферон и интерлейкины-1 и -2. Th2-лимфоциты, напротив, секретируют противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, -5 и -10) и, вероятно, участвуют в процессах, происходящих в фазе клинической ремиссии, способствуя элиминации Th1-лимфоцитов. Одним из подходов к лечению РС является попытка изменения соотношения между различными их клонами в пользу Th2-лимфоцитов. Различные клоны Т-лимфоцитов (Т-клеток) имеют разные рецепторы, специфичные только по отношению к определенным антигенам. Некоторые клоны Т-клеток и в норме имеют рецепторы, специфичные для собственных антигенов (аутоантигенов). Но эти аутореактивные лимфоциты либо разрушаются на ранней стадии своего развития в вилочковой железе, либо становятся неактивными в результате так называемой клональной анергии, механизмы которой пока неизвестны. Таким образом, каждый Т-лимфоцит остается в неактивном состоянии до тех пор, пока соответствующий антиген не будет представлен ему антигенпредставляющей клеткой (АПК). Тогда Т-лимфоцит активируется, размножается, и его дочерние клетки распространяются по организму в поисках антигена-мишени.

Моноциты, циркулирующие в крови, выполняют 2 основные функции: фагоцитоз и представление антигена. Они «поглощают» инородный материал (в случае РС это инфекционный агент), который внутри них разрушается с помощью ферментов, и «представляют» на своей поверхности Т-лимфоцитам его антигены, соединенные с HLA молекулами ГКГ II класса [1, 7].

Важно подчеркнуть, что начальные события цепи патогенеза РС разворачиваются не в ЦНС, а в периферической крови, где происходит специфическое распознавание внешних антигенов (вирусов?) Т-лимфоцитами. Данный процесс называется сенсибилизацией, или активацией, Т-лимфоцитов. В результате активации Т-лимфоциты становятся способными «защищать» организм не только от чужеродных антигенов, но и атаковать собственные антигены (аутоантигены), т.е. становятся аутоагрессивными. Следующим этапом является проникновение активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ в ЦНС и взаимодействие с антигенами собственного миелина, в результате чего в паренхиме головного и спинного мозга развивается воспалительный ответ. Это и приводит в конечном итоге к повреждению миелина.

Таким образом, этапы патогенеза РС представляются следующим образом.

I стадия. При попадании какого-либо патогенного фактора (вируса?), «несущего» чужеродные антигены, в организме включается механизм так называемой клональной селекции, т.е. активируются и пролиферируют определенные клоны Th-лимфоцитов, имеющие специфичные для этих антигенов рецепторы.

Изначальная активация в периферической крови Т-клеток, имеющих специфичные для аутоантигенов рецепторы, но находящихся в состоянии клональной анергии, может осуществляться несколькими путями. Один из них – молекулярная мимикрия, когда многие вирусные агенты имеют короткие аминокислотные последовательности, аналогичные таковым в аутоантигенах ЦНС, и после представления их на поверхности моноцитов, распознаются Т-клеточным рецептором (ТКР) как «свои» антигены.

Другим механизмом активации Т-клеток является двойная экспрессия их рецепторов – наличие на одной Т-клетке двух различных рецепторов. Если один из них специфичен для вируса, а другой – для аутоантигена, и такая клетка активируется при вирусной инфекции, то она одновременно активируется и по отношению к аутоантигену.

Т-клетки могут быть активированы также после контакта с так называемым суперагентом. Суперагенты – белки бактерий и вирусов, которые способны связываться с молекулами ГКГ II класса и Т-клеточных рецепторов и тем самым активировать Т-лимфоциты. Предполагается, что данные антигены напрямую связываются с ТКР независимо от того, к какому антигену изначально эта Т-клетка была специфична. Так происходит активация различных клеток, в том числе и аутореактивных.

Т-клеточная система распознает антигены, представляющие собой короткие пептиды (длиной от 5 до 15 аминокислот), которые синтезируются в самих антигенпредставляющих клетках и связываются с белками ГКГ II класса мембран этих клеток. Данная трехмерная структура, включающая ТКР, антиген и молекулу ГКГ II класса, получила название тримолекулярного комплекса. Таким образом, формирование тримолекулярного комплекса – необходимый этап активации Т-клеток. Кроме образования тримолекулярного комплекса для активации Т-клеток необходимо их взаимодействие с так называемыми молекулами костимуляции, без которых Т-клетки не активны, т.е. активация Т-клеток по отношению к собствен-

ным тканям происходит при условии одновременного образования тримолекулярного комплекса (ТКР–АГ–ГКГ-II) и костимуляции. Помимо этого, для «выживания» активированных Т-лимфоцитов необходимо присутствие специального антиапоптотического белка FLIP.

Таким образом, воздействие на это, самое начальное звено, патологических реакций может приостановить все дальнейшее неблагоприятное развитие событий.

II стадия. Следующим этапом является проникновение активированных Т-клеток через ГЭБ. Это многоступенчатый процесс, в начале которого активированные Т-лимфоциты взаимодействуют с молекулами адгезии. Молекулы адгезии представляют собой белки, находящиеся на поверхности клеток эндотелия сосудов. Под их воздействием происходит набухание Т-клеток и прикрепление их к эндотелиальным клеткам сосудов. Затем Т-клетки инфильтрируют сосудистую стенку и секретируют ферменты – металлопротеазы, которые разрушают ее и обеспечивают проникновение Т-лимфоцитов в ЦНС. Теоретически блокирование молекул адгезии может привести к снижению проницаемости ГЭБ, что будет препятствовать проникновению эффекторных Т-клеток в ЦНС. Кроме того, уже показано, что ингибирование металлопротеаз оказывает положительное воздействие на течение экспериментального аллергического энцефалита и, возможно, будет также эффективным при лечении РС.

III стадия. Проникнув в центральную нервную систему, Т-клетки, уже активированные различными способами по отношению к аутоантигенам, взаимодействуют в ней с антигенпредставляющими клетками (т.е. с клетками, содержащими аутоантигены) – макрофагами, астроцитами и микроглией. Кроме того, активированные Т-лимфоциты (Th1-лимфоциты) высвобождают провоспалительный цитокин – гамма-интерферон, который активирует макрофаги. Активированные макрофаги «снимают» миелин с аксонов путем фагоцитоза и представляют его антигены (т.е. аутоантигены) на своей поверхности. Аутоантигенами в ЦНС являются белки миелина: основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный протеин (ПЛП), миелинолигодендроцитарный гликопротеин (МОГ) и миелинассоциированный гликопротеин (МАГ). Вид антигена определяет и топографию поражения. Антигены, представленные в компактном миелине – ОБМ и ПЛП, вызывают повреждение в зонах с самыми толстыми миелиновыми оболочками – спинном мозге и в стволе мозга. Напротив, МОГ связан с повреждением проводников с тонкой миелиновой оболочкой – перивентрикулярно и в белом веществе мозжечка. Таким образом, клиническая гетерогенность РС может отражать индивидуальный паттерн иммунного ответа на один и тот же антиген или разные ответы на различные антигены, или и то, и другое одновременно [41–43].

При взаимодействии Th1-клеток с антигенпредставляющими клетками (главным образом, с макрофагами и микроглией) выделяется большое количество биологически активных субстанций, в том числе провоспалительных цитокинов, которые способствуют поддержанию и хронизации

воспалительного процесса, а также оказывают прямой повреждающий эффект на миелин ЦНС. Какие цитокины атакуют миелиновую оболочку, точно неизвестно. Вероятно, их существует множество, и в разные фазы развития очага действуют разные цитокины. Возможно также, что они различны у отдельных пациентов. Выделение провоспалительных цитокинов служит также сигналом для активации макрофагов, микроглии и привлекает из крови другие клетки, в частности В-лимфоциты, вырабатывающие антитела к миелину, и моноциты, «пожирающие» миелин. Так формируются периваскулярные очаги аутоиммунной демиелинизации. Подобными вспышками острой воспалительной активности и обусловлены обострения ремиттирующего РС. Одним из механизмов поддержания воспаления является нарушение апоптоза аутоагрессивных Th1-лимфоцитов, связанное с нарушением соотношения про- и противоапоптотических медиаторов, как в крови, так и в мозге больных РС. В последние годы обнаружено несколько рецепторных систем, обеспечивающих апоптоз. Различие в этих рецепторах может являться причиной гетерогенности воспалительной реакции, патологии олигодендроцитов (ОДЦ), нейронального повреждения, а следовательно, и клинического разнообразия РС [1, 17, 29, 41–43]. Механизм развития воспалительных изменений при РС, обусловленный Т-лимфоцитами, представлен на рисунке 2.

В патогенезе РС участвуют процессы не только клеточного, но и гуморального иммунитета, опосредованного В-лимфоцитами. Они могут быть вовлечены в патогенез РС на многих уровнях. При РС В-клетки получают первый активирующий сигнал при встрече их рецепторов с АГ. Представление АГ В-лимфоцитам также осуществляется АПК. Это может быть достаточным для дифференцировки В-лимфоцитов в «коротко живущие» (несколько дней) плазматические клетки, секретирующие антитела – IgM, что является первичным иммунным ответом на внедрение инфекционного агента. Для полной активации В-лимфоцитов необходимо взаимодействие их с недавно активированными Т-лимфоцитами. В результате такого взаимодействия В-лимфоциты становятся «долго живущими» и также продуцируют АТ. В-лимфоциты тоже могут проникать через ГЭБ (вероятно, по тем же механизмам, что и Т-лимфоциты). Это подтверждается тем, что в ЦСЖ больных РС обнаруживаются ОАТ. В большинстве случаев они являются иммуноглобулинами подклассов IgG-1 и IgG-3. Особенно уязвим для ОАТ МОГ, локализующийся на внешней стороне миелиновой оболочки. ОАТ активируют систему комплемента. Система комплемента – комплекс белков сыворотки крови со специфической ферментной активностью, являющийся частью иммунной системы. Активация комплемента приводит к каскаду последовательных реакций специфического ферментативного протеолиза, что в свою очередь повреждает миелиновую оболочку. Кроме того, «долго живущие» В-лимфоциты в паренхиме ЦНС могут продуцировать провоспалительные цитокины, т.е. участвовать в патогенезе РС независимо от продукции АТ. Наличие ОАТ в ЦСЖ при РС выявляется всегда, что свидетельствует о продолжающейся пролиферации

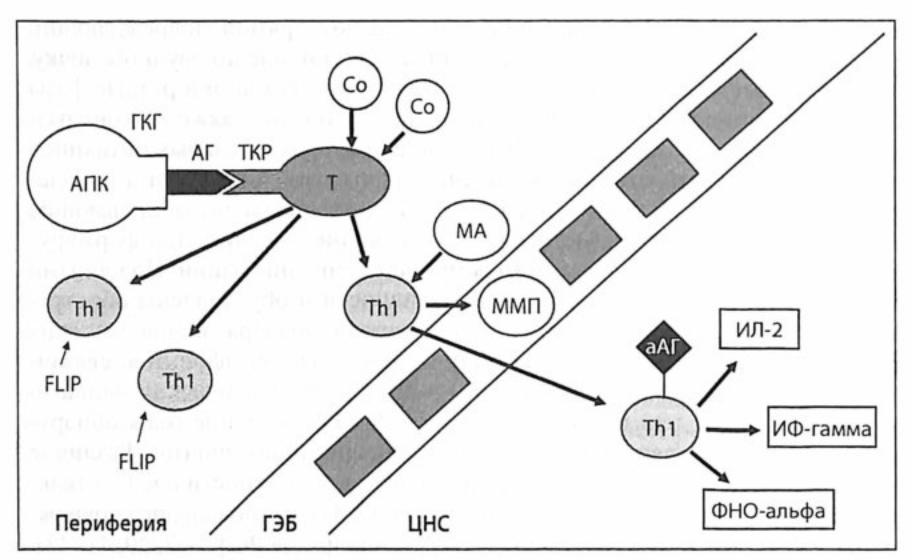


Рис. 2. Механизм развития воспалительных изменений при рассеянном склерозе, обусловленных Т-лимфоцитами.
Антигенпредставляющая клетка (АПК) (моноцит) после фагоцитоза инфекционного возбудителя представляет его антиген (АГ) на своей поверхности связанным с главным комплексом гистосовместимости (ГКГ). При «встрече» антигена с Т-клеточным рецептором (ТКР) начинается активация (клональная экспансия) Th1-лимфоцитов, потенциально агрессивных по отношению к аутоантигенам миелина. Для этой активации необходимо дополнительное присутствие молекул костимуляции (Со) и белка FLIP, который препятствует преждевременному апоптозу Th1-лимфоцитов. Активированные Th1-лимфоциты с помощью молекул адгезии (МА) прикрепляются к эндотелию сосудов ГЭБ и выделяют матриксные металлопротеазы (ММП), разрушающие эндотелий сосудов и способствующие проникновению Th1-лимфоцитов в ЦНС. В ЦНС при «встрече» Th1-лимфоцитов с аутоантигенами миелина (аАГ) они продуцируют ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон гамма (ИФ-гамма), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и т.д. Провоспалительные цитокины запускают каскад реакций, приводящих к разрушению миелина.

В-лимфоцитов в ЦНС, т.е. В-клеточная иммунная реакция задействована на всех стадиях заболевания [47].

Механизм клинических ремиссий менее понятен. Вероятно, здесь играют роль многие факторы: разрешение воспаления и отека; истощение продукции цитокинов, что уменьшает привлечение моноцитов и активацию микроглии и вызывает сдвиг клеточного баланса в очаге в сторону клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы; врожденная пластичность нервной системы, позволяющая неповрежденным ее участкам брать на себя функцию пострадавших; частичная ремиелинизация за счет неповрежденных ОДЦ. Однако многие быстро возникающие и так же быстро проходящие симптомы РС нельзя

объяснить только с этой точки зрения. Например, ухудшение состояния больных при повышении температуры (в том числе «симптом горячей ванны») и возвращение его к прежнему уровню при нормализации температуры можно объяснить повышенной восприимчивостью аксонов, лишенных миелиновой оболочки («изоляции»), к внешним воздействиям. В частично демиелинизированных проводниках повышение температуры может вызвать блокаду проведения нервного импульса из-за укорочения потенциала действия.

В нормально миелинизированном волокне натриевые каналы, обеспечивающие быстрое проведение нервного импульса, располагаются в перехватах Ранвье. В демиелинизированном волокне проведение нервного импульса нарушается. Однако со временем – приблизительно через 2 нед. – натриевые каналы могут возникать (экспрессироваться) в аксоне вне перехватов Ранвье, и проведение импульсов частично восстанавливается, хотя и является аномальным, напоминающим проведение в немиелинизированных нервных волокнах. Ремиелинизация обусловливает лишь частичное восстановление распространения импульса по нервным волокнам, так как вновь образуемая миелиновая оболочка более тонкая, чем нормальная. Неполноценная ремиелинизация приводит к тому, что аксоны подвергаются дальнейшему повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, антител и комплемента. Дефектностью ремиелинизированных аксонов объясняется чаще всего неполное клиническое восстановление после клинического обострения РС. При проведении МРТ-исследования в Т2-режиме ремиелинизированные участки выглядят менее яркими и описываются как «бляшки-тени» [8, 14, 16, 34].

В чем же причина неполного восстановления миелиновой оболочки? Почему ОДЦ не обеспечивают ремиелинизацию? Цитокины, комплемент и другие компоненты, выделяемые иммунными клеками, могут повреждать зрелые ОДЦ – миелинообразующие клетки. Одним из механизмов недостаточной ремиелинизации может быть и нарушение процессов окислительного фосфорилирования, накопление формальдегида и активация протеолиза в олигодендроцитах. Показано также, что ОДЦ на периферии активных хронических очагов продолжают синтезировать достаточное количество ПЛП и МОГ, но по непонятным причинам не ремиелинизируют аксоны. Возможно, такие аксоны не подают сигнал олигодендроцитам для своей ремиелинизации [6, 15, 38, 61].

Определенными факторами, влияющими на ремиелинизацию, являются возраст и пол. В эксперименте на животных показано, что способность к ремиелинизации с возрастом снижается, что особенно заметно у самцов. Одним из объяснений этого является снижение с возрастом числа прекурсорных клеток или их способности дифференцироваться в зрелые ОДЦ вследствие снижения экспрессии трофических факторов. Кроме того, с возрастом снижается фагоцитирующая способность макрофагов, которые должны удалять «осколки» миелина. Предполагают, что «осколки» миелина в очагах содержат мощные ингибиторы дифференцировки прекурсор-

ных клеток. Вероятно, этими механизмами можно в какой-то степени объяснить тот факт, что РС у мужчин протекает более агрессивно, а с течением заболевания (т.е. с увеличением возраста пациентов) ремиссии болезни становятся все менее полными [23, 50].

Наличие нейродегенеративного компонента в развитии РС подтверждается морфологическими данными, свидетельствующими о повреждении и гибели не только аксонов, но и самих нейронов, а также развитием атрофического процесса в головном и спинном мозге. Магнитно-резонансная спектроскопия выявляет заметное снижение уровня основного маркера сохранности аксонов и нейронов – N-ацетиласпартата (NAA) как в очагах, так и в «нормально выглядящем» при МРТ-исследовании белом и сером веществе головного мозга [8, 9, 56]. Причины дегенерации неясны. Существует несколько гипотез относительно связи воспаления и нейродегенерации. Согласно одной из них, воспаление и нейродегенерация взаимосвязаны, и именно воспаление вызывает повреждение аксонов. Другая теория исходит из того, что эти два процесса относительно независимы друг от друга. И наконец, имеются сторонники предположения о том, что нейродегенеративные процессы являются первичными и приводят к демиелинизации [11]. Наиболее обоснованной представляется гипотеза о том, что воспаление и нейродегенерация лишь частично взаимосвязаны – на ранних этапах развития ремиттирующего РС повреждение аксонов является прямым следствием воспалительной аутоиммунной атаки, а при вторично- и первично-прогрессирующем РС нейродегенеративные процессы развиваются независимо от воспаления. Существует мнение, что в этих случаях развитие нейродегенерации схоже с постполио-синдромом, когда аксоны, «выжившие» после вирусной инфекции, через многие годы подвергаются апоптозу. Таким образом, при РС поврежденные воспалительным процессом клетки могут погибать через несколько лет без развития воспаления [12]. Подобное разнообразие мнений обусловлено в том числе и существованием выявленных к настоящему времени 4 различных типов разрушения миелина: 1) воспалительная аутоиммунная демиелинизация, обусловленная цитотоксическими веществами, выделяемыми Th-лимфоцитами; 2) дополнительным компонентом аутоиммунной демиелинизации является повреждение миелина, обусловленное АТ, продуцируемыми В-лимфоцитами; 3) олигодендроцитопатия, связанная с нарушением функции митохондрий ОДЦ, и их апоптоз, что приводит к нарушению синтеза белков миелина; 4) первичная дегенерация ОДЦ, имеющая признаки, характерные для вирусной инфекции или токсического, но не аутоиммунного поражения [9, 12, 35, 52]. Существует мнение, что первичное повреждение ОДЦ вирусами приводит к нарушению их миелинообразующей функции и демиелинизации нервного волокна. Для фагоцитоза погибших ОДЦ и «осколков» миелина активируются макрофаги. Активация их, а также микроглии в свою очередь увеличивает количество внутриклеточных рецепторов эндотелия сосудов к молекулам адгезии, возрастает возможность прохождения через гематоэнцефалический барьер лимфоцитов и моноцитов, которые и вызывают воспаление с образованием периваскулярных муфт. В доказательство подобного предположения приводится тот факт, что миелиновая оболочка при РС разрушается сегментарно. Один отросток ОДЦ миелинизирует только один промежуток между перехватами Ранвье, т.е. причина демиелинизации одного сегмента – поражение одного отростка ОДЦ. По мнению авторов этой гипотезы, если бы демиелинизация была только аутоиммунной, то она не была бы сегментарной. Кроме того, имеются данные о том, что при РС в мозге одномоментно имеются признаки разных стадий демиелинизации, в то время как аутоиммунная демиелинизация должна была бы быть более однородной. И наконец, именно гематогенное проникновение вируса может вызывать подобное многоочаговое поражение мозга [11].

Таким образом, демиелинизация при РС связана как с аутоиммунными воспалительными процессами, так и с первичной дегенерацией ОДЦ. При этом 1-й и 2-й типы наиболее характерны для ремиттирующего течения РС, а 3-й и 4-й типы – для прогрессирующего РС, т.е. имеются как количественные, так и качественные различия между разными типами течения заболевания. Наличие 4 патогенетических типов демиелинизации предполагает и 4 разных патологических процесса. В этой связи концепция о том, что РС является единой болезнью (а не синдромом), подвергается сомнению. Патоморфологические исследования показывают наличие разных типов демиелинизации у разных больных.

Ранее считали, что основным механизмом хронизации течения РС является только повреждение ОДЦ и нарушение их способности осуществлять ремиелинизацию, но последние исследования показывают, что необратимые изменения в большей степени коррелируют с повреждением аксонов. Тонкие механизмы повреждения аксонов малопонятны. Близость максимального повреждения аксонов к местам воспалительной инфильтрации предполагает, что потеря аксонов тесно связана с воспалением. В центре острого воспалительного очага число поврежденных аксонов составляет примерно 10 тыс. в 1 мм^3. На этой стадии ОДЦ и демиелинизированные аксоны подвергаются воздействию воспалительных факторов, выделяемых активированными иммунными и глиальными клетками – Т-лимфоцитами, макрофагами, микроглией. Они могут оказывать повреждающее действие как через определенные рецепторы, так и независимо от них. Рецепторно-зависимое повреждение ОДЦ вызывается цитокинами из семейства факторов некроза опухолей, выделяемых «естественными (природными) киллерами» (NK-клетками – Natural Killers) – клетками, которые являются подгруппой Th-лимфоцитов. Они действуют на так называемые рецепторы смерти, находящиеся на ОДЦ в активных очагах. Кроме того, сами аксоны могут экспрессировать молекулы ГКГ II класса, которые распознаются Th1-лимфоцитами. Последние прикрепляются к демиелинизированному аксону и выделяют различные провоспалительные цитокины, в том числе перфорин, которые разрушают мембрану аксона. Активное участие Th1-лимфоцитов в развитии аксональной патологии подтверждается тем,

что степень аксонального повреждения коррелирует с количеством иммунных клеток в очагах РС [18, 46, 49].

Немаловажное место в патогенезе заболеваний ЦНС, сопровождающихся демиелинизацией, в том числе и РС, занимают процессы перекисного окисления липидов с формированием избыточного количества свободных радикалов. Связано это в первую очередь с тем, что миелин – липопротеидная мембрана, состоящая более чем на 80% из фосфолипидов, гликолипидов и стероидов. Оксид азота, глутамат и протеазы, продуцируемые микроглией и макрофагами, обусловливают рецепторно-независимое повреждение аксонов. Демиелинизированный аксон более подвержен воспалительным стимулам. Так, если в норме ионы натрия входят в аксон только в области перехватов Ранвье, то в демиелинизированном аксоне это происходит по всей его длине. Ионы натрия сами по себе не токсичны, но интенсивное накопление их в аксонах открывает вход кальцию и инициирует кальций-обусловленную дегенерацию аксонов. Кальций активирует одну из протеаз – кальпаин, результатом чего является дезинтеграция аксонального скелета, нарушение аксонального транспорта и гибель аксона. Метаболизированный оксид азота с продукцией свободнорадикальных соединений еще более усиливает этот процесс, а оксидантное повреждение митохондриальной ДНК приводит к дефициту выработки энергии, необходимой для проведения нервного импульса (в демиелинизированном волокне ее требуется в 300 раз больше, чем в нормальном). Патогенетическая роль оксидантного стресса при РС подтверждается тем, что у многих больных с РС снижен уровень эндогенного антиоксиданта – мочевой кислоты. Таким образом, не исключено, что сниженный антиоксидантный резерв может быть одной из причин развития воспалительной демиелинизации на ранних этапах РС. Вышесказанное является предпосылкой для целенаправленного использования липотропных и антиоксидантных препаратов в комплексном лечении РС.

Демиелинизированные проводники могут становиться спонтанно активными, эктопически генерируя множество дополнительных импульсов эфаптического распространения по разным аксонам. Подобная гипервозбудимость вследствие демиелинизации может облегчать возникновение и развитие нейродегенеративного процесса. Кроме того, нарушается взаимодействие между аксоном и глиальными клетками, которые играют важную роль в его жизнеобеспечении, в частности теряется трофическая поддержка аксона олигодендроцитами. Таким образом, аксональное повреждение тесно связано с воспалением, однако топически оно не ограничивается только очагами воспаления. Значительная (до 22%) потеря аксонов при сохранной миелиновой оболочке нисходящих трактов в шейном отделе спинного мозга показана уже на ранней стадии ремиттирующего РС. Предположительно, это является следствием антеградной валлеровской дегенерации аксонов, поврежденных в очагах, расположенных в головном мозге. Кроме того, к этому может приводить и дегенерация аксонов вследствие апоптоза нейронов. Потеря воздействия трофических факторов из аксональных терминалей вследствие их дегенерации может приводить к вторичной транс-

синаптической гибели нейронов коры и подкоркового серого вещества. По таким механизмам могут страдать аксоны и нейроны в «нормально выглядящем» белом и сером веществе мозга.

На ранних стадиях заболевания аксональное повреждение не проявляется клинически в связи с компенсаторными возможностями ЦНС. Так, методами функциональной МРТ показано, что на ранних стадиях РС при минимальной клинической симптоматике для выполнения простых моторных задач вовлекается большая по объему контрлатеральная сенсомоторная корковая зона, затем, по мере прогрессирования заболевания, выявляется уже двустороннее вовлечение сенсомоторных корковых зон, а на поздних стадиях РС активируются и премоторные зоны коры, которые у здоровых людей вовлекаются только при выполнении сложных заданий.

Стойкая клиническая симптоматика при переходе РРС в ВПРС обусловлена необратимым повреждением серого вещества мозга и гибелью аксонов. Аксональное повреждение в очагах отчетливо выражено у больных с прогрессирующими формами РС, что может объяснять нарастание инвалидизации без воспалительной активности. Следствием диффузного аксонального повреждения является развитие атрофии мозга, что проявляется истончением коры и мозолистого тела, а также расширением желудочков мозга. Расширение III и боковых желудочков отмечается уже на дебютной стадии заболевания. Пациент с РС за 1 год теряет до 1% вещества мозга, тогда как в норме атрофия головного мозга составляет лишь 0,2% [24–26, 33, 46, 58].

Активное воспаление при прогрессирующих формах РС не играет той роли, которая наблюдалась в начале процесса, что и подтверждается значительным снижением эффективности иммуномодулирующей терапии на этой стадии заболевания, оказывающей, в основном, противовоспалительное действие. Однако потеря аксонов и атрофия головного и спинного мозга продолжают нарастать [10, 17, 24].

Имеются доказательства и того, что нейродегенеративный процесс развивается и на ранних стадиях заболевания. Так, даже при наличии клинически изолированного синдрома, когда количество воспалительных очагов минимально, в «нормально выглядящем» белом и сером веществе обнаруживается заметное снижение уровня NAA. Воспалительные клетки полностью отсутствуют в хронических неактивных очагах, где тем не менее продолжается гибель аксонов. Морфологическое исследование мозга 4 больных, перенесших ранее пересадку клеток костного мозга, выявило почти полное отсутствие основных маркеров воспаления – Т-лимфоцитов. При этом методом МР-спектроскопии было обнаружено значительное повышение уровня прекурсора амилоидного белка – APP (Amyloid Protein Precursor), являющегося маркером острого аксонального повреждения. Кроме того, данные МРТ-исследований указывают на то, что после пересадки аутологичных стволовых клеток воспалительная активность практически полностью подавляется, в то время как атрофия мозга продолжает достаточно быстро нарастать [27].

Примерно 24–26% всех полушарных очагов демиелинизации локализуются в коре головного мозга. Они могут располагаться на границе между корой и белым веществом, захватывая как белое, так и серое вещество головного мозга. Площадь корковых очагов варьирует в зависимости от клинического течения и фенотипа РС и при прогрессировании заболевания может занимать до 26,5% объема коры. Корковые очаги характеризуются демиелинизацией и апоптозом нейронов, но при этом степень инфильтрации их воспалительными клетками значительно меньше, чем в белом веществе. На ранних стадиях РС корковых очагов относительно мало, но при вторично- и первично-прогрессирующем РС очагов в коре в 5 раз больше, чем при ремиттирующем РС. Площадь же вовлечения белого подкоркового вещества при всех формах РС приблизительно одинакова и составляет 21–26%. Это свидетельствует о том, что степень повреждения коры, несмотря на минимальные воспалительные изменения в ней, в большей степени ответственна за нарастающий неврологический дефицит, чем патология белого вещества. С этим же связаны и нервно-психические расстройства, характерные для больных РС [20, 21, 53, 57].

Таким образом, при РС в головном мозге имеются 3 различных патологических процесса: очаговая воспалительная демиелинизация подкоркового и коркового белого вещества, связанное с демиелинизацией и нейродегенеративным процессом аксональное повреждение и повреждение серого вещества головного и спинного мозга. Эти процессы, по крайней мере частично, существуют независимо друг от друга.

Связь воспалительных процессов с нейродегенерацией подтверждается тем обстоятельством, что большая частота обострений, являющихся проявлением активного воспалительного процесса, приводит к более быстрому нарастанию инвалидизации. В настоящее время большинство исследователей придерживается концепции двухфазной модели РС. Первая фаза, в которой преобладают процессы воспаления, протекает с обострениями заболевания и ремиссиями, сопровождается появлением множества очагов в головном и спинном мозге, часть из которых способна накапливать контрастное вещество, и частично обратимым повреждением аксонов. Вторая фаза, основой которой является нейродегенеративный процесс, характеризуется хроническим прогрессирующим течением с диффузным поражением мозга, отсутствием накопления контраста в очагах и гибелью аксонов (рис. 3). Отсюда понятно, что необходимо раннее назначение иммуномодулирующей терапии, оказывающей в основном противовоспалительное действие. Но современные иммуномодуляторы не в состоянии полностью подавить нарастание неврологического дефицита, обусловленного нейродегенеративным процессом. А как уже указывалось выше, существуют данные о том, что нейродегенеративный процесс участвует в патогенезе РС с самого начала развития заболевания.

Кроме того, недостаточная эффективность иммуномодулирующей терапии, оказывающей преимущественно противовоспалительное действие, объясняется не только относительной независимостью нейродегенератив-



Рис. 3. Двухфазная модель рассеянного склероза.

ных процессов, но и двойственной природой самого воспаления. В последние несколько лет появились данные о протективных компонентах воспалительного процесса. Конечная цель воспаления – восстановление тканевой целостности, что достигается двумя последовательными этапами. Вначале в зону повреждения привлекаются воспалительные клетки (Т- и В-лимфоциты, моноциты), что сопровождается продукцией воспалительных цито- и хемокинов и экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках. На втором этапе, направленном на заживление поврежденной ткани, воспалительные клетки элиминируются из очага или гибнут там вследствие угнетения молекул адгезии, апоптоза и фагоцитоза погибших клеток. Если переход ко второму этапу затруднен, воспаление приобретает черты хронизации, такие как инфильтрирование ткани лимфоцитами и лейкоцитами с образованием гранулем. При РС второй этап воспаления частично или полностью заблокирован, в результате чего воспалительные клетки не элиминируются и не уничтожаются путем апоптоза. Таким образом, РС является результатом преобладания разрушительных процессов воспаления над восстановительными. В связи с этим целями терапии при РС должны быть как блокада первой фазы воспаления, так и обеспечение его восстановительной фазы. Это является весьма сложной задачей, так как сами воспалительные компоненты, в зависимости от времени, могут оказывать как деструктивное, так и восстановительное действие. Например, провоспалительные цитокины в первую фазу воспаления поддерживают привлечение в очаг макрофагов и повреждают миелиновую оболочку, а во вторую – вызывают апоптоз Т-лимфоцитов и стимулируют ремиелинизацию. Макрофаги на первом этапе «отщепляют» миелин от аксонов, блокируя проведение нервного импульса, а затем оказывают положительное действие, фагоцитируя «осколки» миелина. Активирован-

ная микроглия, в зависимости от этапа воспаления, может продуцировать как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Тканевый фактор роста бета обеспечивает пролиферацию астроцитов, приводя к развитию астроглиоза, но на следующем этапе он препятствует продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, показано, что сами аутоагрессивные Т-лимфоциты обладают нейропротективным действием, продуцируя мозговой нейротрофический фактор (МНТФ) (brain derived neurotrophic factor – BDNF). Нейротрофические факторы – семейство белков, необходимых для развития ЦНС. Они поддерживают выживание нейронов, рост аксонов и дендритов, оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку ОДЦ, способствуют миелинизации и ремиелинизации, регулируют экспрессию нейромедиаторов и выраженность апоптоза. Многие нейротрофические факторы влияют на различные функции иммунных клеток – миграцию, активацию, дифференцировку и представление АГ.

В-лимфоциты также могут способствовать восстановительным процессам в ЦНС. Они также продуцируют МНТФ и противовоспалительный интерлейкин-10 (ИЛ-10). Кроме того, АТ при определенных условиях могут обеспечивать ремиелинизацию. Таким образом, как Т-лимфоциты, так и В-лимфоциты могут играть двойственную роль в процессах воспаления.

Обнаружение этих фактов легло в основу теории «защитной аутоиммунности». При терапевтическом вмешательстве в патологические процессы при РС следует помнить о способности иммунных клеток к обеспечению роста, выживаемости элементов нервной ткани и пластичности ЦНС. Переоценка степени влияния разрушительных процессов воспаления и трудность выбора подходящего момента для начала противовоспалительной терапии может являться причиной ее недостаточной эффективности [30–33, 35, 36, 44, 45, 51, 52, 59, 60].

Имеющиеся на сегодняшний день препараты, предложенные для лечения РС, способны влиять на различные стадии его патогенеза. Интерфероны бета влияют на репликацию вирусов, являющихся инициаторами патологического процесса, сами являются противовоспалительными цитокинами, снижают активность молекул адгезии и матриксных металлопротеаз, инициируют апоптоз миелинреактивных (аутоагрессивных) Т-клеток. Поскольку одним из самых ранних событий в патогенетической цепи РС является формирование тримолекулярного комплекса, воздействие на него способно затормозить весь дальнейший ход событий. Препарат копаксон вытесняет ОБМ (а возможно, и ПЛП, и МОГ) из этого комплекса, образуя с ГКГ-II более прочную связь, становясь как бы ложной мишенью для аутоагрессивных Т-клеток. Кроме того, применение копаксона приводит к сдвигу фенотипа Т-клеток от Th1 к Th2 (так называемые копаксонспецифичные Th2-лимфоциты), секретирующих в ЦНС противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы. Однако данные многолетнего (в течение 10–16 лет) непрерывного применения иммуномодулирующих препаратов свидетельствуют о невозможности только с их помощью полного прекращения прогрессирования РС. В связи с этим необходим поиск новых методов воздействия на различные звенья патогенеза РС. Предпринимаются попытки определения потенциальных ингибиторов нейротоксичности. Показано, что один из хемокинов – фракталкин – подавляет продукцию оксида азота, ИЛ-6 и ФНО-альфа, что снижает степень повреждения митохондрий. Как уже отмечалось, нарушение функций митохондрий, обусловленное оксидом азота, приводит к интрааксональному накоплению ионов натрия и кальция с последующим развитием кальциевой эксайтотоксичности. Применение блокаторов натриевых каналов – фенитоина, флекаинида и др. – при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) приводит к развитию меньшего неврологического дефицита, а последующее морфологическое исследование головного и спинного мозга животных выявляет меньшую потерю аксонов в зрительном нерве и спинном мозге. Блокаторы кальциевых каналов – нитрендипин и бепридин – при ЭАЭ также уменьшают повреждение белого вещества и снижают частоту обострений [1, 3, 41–43].

Таким образом, суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что воспалительные и нейродегенеративные изменения при РС взаимосвязаны и протекают одновременно, лишь с преобладанием того или иного процесса на разных стадиях заболевания. Взаимодействие демиелинизации и нейродегенерации сложно и недостаточно изучено. Нейродегенеративный компонент патологического процесса присутствует уже на ранних стадиях и не полностью зависит от воспаления. Белое вещество головного и спинного мозга поражается диффузно. Макроскопически видимые очаги – лишь «верхушка айсберга». Патогенетические механизмы разрушения миелина и аксонального повреждения разнообразны. Серое вещество головного мозга страдает с ранних этапов заболевания при всех типах РС. В сером веществе также имеются как очаговые, так и диффузные изменения. Повреждение коры не обусловлено только вторичной ретроградной дегенерацией аксонов, проходящих через очаги демиелинизации. А функциональные изменения в коре, вероятно, играют роль в ограничении последствий структурного повреждения мозга. Само воспаление на определенном этапе может оказывать «защитное» действие, однако поддержание баланса между его «повреждающей» и «защитной» фазами (т.е. предотвращение хронизации патологического процесса) на современном этапе не представляется возможным. В связи с этим нужен поиск новых возможностей осуществления нейропротекции: необходима разработка новых активных антиоксидантов, блокаторов натриево-кальциевых каналов, нейротрофических факторов, а также способов подавления глутаматной эксайтотоксичности.

Остается неизвестным, что происходит при возникновении болезни, на субклиническом этапе, как его диагностировать, где и когда возникает патологический процесс – на периферии или в ЦНС, первична или вторична роль иммунной системы в развитии РС. На эти и многие другие вопросы точных ответов пока нет.

Литература

1. *Гусев Е.И., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. – М.: Губернская медицина, 2001. – 101 с.
2. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
3. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А.Завалишина, В.И.Головкина. – М., 2000. – 636 с.
4. *Хондкариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М.* Рассеянный склероз. – М.: Медицина, 1987. – 205 с.
5. *Шварц Г.Я.* Витамин D и D-гормон. – М.: Анахарсис, 2005. – 150 с.
6. *Arnold D.* Evidence for neuroprotection and remyelination using imaging techniques // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S83–90.
7. *Baranzini S., Oksenberg J.* Role of genomics in studing MS // Int. MS J. – 2002. – Vol. 9, №3. – P. 91–99.
8. *Barkhof F., Filippi M., Miller M. et al.* Comparison of MR imaging criteria at first presantation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis // Brain. – 1997. – Vol. 120. – P. 2059–2069.
9. *Bruck W.* Clinical implication of neuropathological findings in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 3). – P. III/10–III/14.
10. *Bruck W.* The pathology of MS is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 5). – P. V/3–V/9.
11. *Bruck W.* Inflamatory demyelination is not central to the pathogenesis of MS // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 5). – P. V/10–V/15.
12. *Bruck W.* New insights into the pathology of MSA: towards a unified concept? // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 1). – P. 3–9.
13. *Christensen T.* Human herpesviruses in MS // Int. MS J. – 2007. – Vol. 14, №2. – P. 41–47.
14. Clinical features of monosymptomatic demyelinating events: how do they help with diagnosis? / In: «Early management of MS». D.Bates, S.Fredrikson (Eds). – 2003. – P. 52.
15. *Colman D., Lubetzki C., Reingold S.* Multiple paths towards repair in MS // TRENDS in Neurosci. – 2003. – Vol. 26, №2. – P. 53–61.
16. *De Stefano N.* Imaging tissue damage in MS / In: «Treatment optimization in MS, a two-faced disease». – Abington, 2005. – P. 13–19.
17. *Dhib-Jalbut S.* Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S13–21.
18. *Dutta R., Trapp B.* Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S22–31.
19. *Ebers G.* Disease evolution in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 6). – P. 3–8.
20. *Filippi M., Rocca M., Mezzapesa D. et al.* Does cortical adaptation change wuth disease evolution in MS? A functional MRI study of patients with different disease phenotypes // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 3). – P. III/26, 88.
21. *Filippi M., Rocca M.* MRI evidence for MS as a diffuse disease of central nervous system // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 5). – P. V/16–V/24.
22. *Flachenecker P.* Epidemiology of neuroimmunological diseases // J. Neurol. – 2006. Vol. 253 (Suppl. 5). – P. 2–8.

23. *Franklin R., Kotter M.* The biology of CNS remyelination // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 19–25.
24. *Gallo A., Rovaris M., Rossi P. et al.* Axonal damage in primary progressive MS patients: a study of whole-brain N-acetylaspartate MR spectriscopy // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 3). – P. III/26, 86.
25. *Giorgio A., Filippi M., Battaglini M. et al.* The progression of brain atrophy is similar in drug-free MS subtypes: a longitudinal study of a large patient population // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S9–16.
26. *Giuliani F., Yong V.* Immune-mediated neurodegeneration and neuroprotection in MS // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 122–130.
27. Handbook of multiple sclerosis / S.Cook (Ed.). – NY, 2006. – P. 512.
28. *Hanwell H., Vieth R., Bar-Or A. et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D status as a determinant of multiple sclerosis outcome following an initial demyelinated event in children // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S6, 45.
29. *Hartung H-P., Bar-Or A., Zoukos Y.* What do we know about the mechanism of action of desease-modifyng treatment in MS? // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 5). – P. V/12–V29.
30. *Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Meinl E.* Dual role of inflamation in CNS disease // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S58–S63.
31. *Hohlfeld R.* Does inflammation stimulate remyelination? // J. Neurol. – 2007. – P. 254 (Suppl. 1). – P. 35–41.
32. *Kerschensteiner M., Hohlfeld R.* Neurotrophic factors protect myelin from attack // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 2–4.
33. *Kerschensteiner M.* Strategies for axonal repair in central nervous system diseases // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 1). – P. 29–32, 47–54.
34. *Kuhle J., Lindberg R., Regeniter A. et al.* Antimyelin antibodies in clinically isolated syndromes correlate with inflammation in MRI and CSF // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254. – P. 160–168.
35. *Lassmann H.* Recent neuropathological findings in MS – implication for diagnosis and therapy // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 4). – P. IV/2–IV/5.
36. *Linker R., Lee H., Siglienti I., Gold R.* Is there a role for neurotrophins in the pathology of MS? // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 1). – P. 33–40.
37. *Lisak R.* Neurodegeneration in multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S5–S12.
38. *Lubetzki C., Piaton G., Williams A. et al.* Myelin repair in central nervous system: role of guidance molecules // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S11, 23.
39. *Luetic G.* High birth weigth linked to MS in men / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 2
40. *Miller A., Lublin F., Coyle P.* Multiple sclerosis in clinical practice. – Martin Dunitz Ltd., 2003. – 224 p.
41. Multiple sclerosis / J.Kesselring (Ed.). – Cambridge, 1997. – 214 p.
42. Multiple sclerosis. Clinical challenges and controversies / A.J.Thompson, Ch.Polman, R.Hohlfeld (Eds). – London, 1997. – 539 p.
43. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
44. Neuroprotection in MS. Report from the MS Forum // Int. Ms J. – 2004. – Vol. 1, №1. – P. 61–63.
45. Neuroprotection in MS / In: «Proceeding of the MS modern management workshop». – 2004. – 52 p.

46. *Perry V., Woolley S., Anthony D.* The role of axonal pathology in MS disability // Int. MS J. – 1999. – Vol. 6, №1. – P. 7–13.
47. *Qin Y., Duquette P.* B-cell immunity in MS // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 110–120.
48. *Rieckman P.* Inflamation and neurodegeneration: the role of these dual players in MS / In: «Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy». – 2004. – P. 5–10.
49. *Scolding N.* The changing face of MS: pathological mechanisms and tissue repair / In: «Treatment optimization in MS, a two-faced disease». – Abington, 2005. – P. 5–12.
50. *Shields S., Franklin R., Blakemore W.* Remyelination strategies in MS // Int. MS J. – 1999. – Vol. 6, №2. – P. 63–71.
51. *Stadelmann Ch., Bruck W.* Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 12–18.
52. The changing face of MS: new insights into disease-modifying therapies // Med. Frontiers Int. – 2004. – №10. – P. 1–6.
53. *Thickbroom G., Byrnes M., Archer S. et al.* Corticomotor organization and motor function in MS // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252. – P. 765–771.
54. *Tomassini V., Onesti E., Mainero C et al.* Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. – P. 272–275.
55. *Tremlett H., Zhao Y., Devonshire V. et al.* Natural history comparision of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256. – P. 374–381.
56. *Vercellino M., Votta B., Condello C. et al.* Diffuse inflamatory changes in multiple sclerosis normal-appearing white matter // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S7, 9.
57. *Wegner C., Esiri M., Palace J., Matheus P.* Synaptic loss and impaired synaptic plasticity in cortical lesions of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 3). – P. III/24, 81.
58. *Weiner H.* A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 3–11.
59. *Ziemssen T.* Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of MS // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 5). – P. V/38–V/45.
60. *Zeimssen T., Kumpfel T., Klinkert W. et al.* Glatiramer acetate specific T-helper 1- and 2-type produce BDNF: implication for MS therapy / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 13.
61. *Zivadinov R.* Can imaging tachniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S72–82.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Возникновение различных симптомов при РС связано с нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям ЦНС. Это обусловлено деструкцией миелина, повреждением аксонов, а также отеком и действием провоспалительных медиаторов. Симптомы, обусловленные действием последних двух факторов, достаточно быстро разрешаются под влиянием терапии кортикостероидами, а проявления заболевания, связанные с аксональной дегенерацией, устойчивы. Нарушение проведения нервных импульсов может возникнуть практически на любом участке ЦНС, что и обусловливает разнообразие клинической картины заболевания. Можно выделить наиболее типичные, менее типичные и нетипичные для РС симптомы.

К наиболее типичным симптомам относятся: ретробульбарный неврит, спастичность и другие симптомы повреждения пирамидного тракта, чувствительные нарушения (в том числе симптом Лермитта), нистагм, диплопия, головокружение, нарушения мочеиспускания и сексуальная дисфункция.

Достаточно часто при РС встречаются: когнитивные нарушения и другие нервно-психические расстройства, усталость, различные болевые синдромы. Более редкими являются пароксизмальные расстройства, вовлечение черепных нервов (помимо зрительного), вегетативные нарушения (расстройства потоотделения, сердечно-сосудистые нарушения, синдром Горнера), синдром беспокойных ног, диссомния.

Некоторые симптомы хотя и не очень часты при РС, но относятся к типичным и даже в большой степени патогномоничным для этой болезни. Ими являются: межъядерная офтальмоплегия, лицевые миокимии, болезненные тонические мышечные спазмы, тригеминальная невралгия у пациентов молодого возраста.

Атипичными проявлениями РС, часто побуждающими к поиску иной причины их развития, являются: афазия (РС никогда не дебютирует афазией, но описаны отдельные случаи развития афатических расстройств в фазе экзацербации при локализации очагов демиелинизации в подкорковом белом веществе лобной и лобно-височной областей доминантного полушария), гемианопсия, экстрапирамидные двигательные расстройства, выраженная мышечная атрофия, фасцикуляции.

Отдельные клинические проявления РС с различной частотой встречаются в дебюте и в развернутой фазе заболевания.

По данным S. Beer и J. Kesselring (1998), первыми симптомами РС являются:

- нарушения чувствительности – в 40% случаев;
- зрительные и глазодвигательные расстройства – 35%;
- нарушения походки – 32%;
- парезы – 24%;
- головокружение – 8%;
- сфинктерные нарушения – 6%;
- нарушение координации в руках – 4%;
- утомляемость – 2%;
- эпилептические припадки – 1%;
- психотические нарушения – 1%.

В развернутой же стадии заболевания представленность симптоматики иная (Poser C., 1984):

- пирамидная недостаточность – 99% случаев;
- зрительные и глазодвигательные нарушения – 85%;
- чувствительные расстройства – 83%;
- расстройства мочеиспускания – 82%;
- нарушения равновесия – 80%;
- стволовые и мозжечковые симптомы – 75%;
- нарушение вибрационной чувствительности – 71%;
- нистагм – 70%;
- парестезии – 66%;
- дизартрия – 55%;
- атаксия – 55%;
- когнитивные расстройства – 45%.

2.1. Ретробульбарный неврит

Зрительные нарушения на том или ином этапе заболевания выявляются у подавляющего числа больных РС, а на аутопсии повреждение зрительного нерва обнаруживается в 94–99% случаев. Столь частое вовлечение при РС в патологический процесс именно этого нерва объясняется тем, что он является как бы «отростком» головного мозга. Источником миелина аксонов ганглионарных клеток сетчатки, образующих зрительный нерв, являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (в отличие от миелиновых оболочек других черепных и периферических нервов). Таким образом, миелиновая оболочка зрительного нерва идентична миелину ЦНС. В очагах, расположенных в зрительном нерве и хиазме, можно видеть воспаление, демиелинизацию, глиоз, повреждение аксоном и атрофию, т.е. те же самые изменения, что и в очагах, локализующихся в головном и спинном мозге. Спектр зрительных расстройств обусловлен возможным повреждением зрительного анализатора на разных уровнях. Изменения в латеральном коленчатом теле и зрительной коре могут быть обусловлены как локализацией в этих участках очагов демиелинизации, так и валлеровской дегенерацией вслед за повреждением зрительных трактов. Самой частой причиной нарушения зрения при РС является ретробульбарный неврит. Этот термин обозначает локализацию поражения зрительного пути от места выхода зрительного нерва из его канала до зрительного перекреста. Еще в 1890 г. немецкий офтальмолог V. Uhthoff отметил частое вовлечение зрительного нерва в патологический процесс при РС, проявляющееся в ухудшении зрения при принятии горячей ванны, приеме горячей пищи, при утомлении, эмоциональном напряжении. РБН сопровождает дебют заболевания в одной трети случаев, в 17% является единственным его манифестным признаком, а на всем протяжении болезни в разные периоды наблюдается у 75% больных.

РБН определяют как снижение или потерю зрения, связанные с первичной демиелинизацией зрительного нерва. Клинически он проявляется подострой, обычно односторонней неполной потерей зрения, сопровождающейся болезненностью при движениях глаз, афферентными нарушениями зрачковых реакций и развитием центральной или парацентральной скотомы, за которыми через разные периоды времени (от 1 до 6 мес.) следует полное или частичное восстановление зрения. Снижение остроты зрения развивается обычно в течение 7–10 дней (прогрессирование более 2 нед. не характерно), степень его может быть различной – от небольшой нечеткости зрения до почти полной слепоты. Тяжесть зрительного дефекта не всегда коррелирует со степенью демиелинизации зрительного нерва. Худшее восстановление зрения происходит в тех случаях, когда отечный зрительный нерв компремируется в узком костном его канале.

Снижение остроты зрения обычно сопровождается или опережается болью, что наблюдается в 92,2% случаев. Боль может локализоваться в самом глазу, супраорбитально или в лице, усиливаться при надавливании на глазное яблоко. Боль при РБН, вероятно, обусловлена раздражением болевых рецепторов твердой мозговой оболочки отечного (в результате воспаления) зрительного нерва. Болезненные ощущения усиливаются при движениях глаз, так как сокращение глазодвигательных мышц усиливает растяжение оболочки зрительного нерва. Выраженность болевого синдрома не коррелирует со степенью развивающегося затем снижения зрения. При движениях глаз, особенно в период восстановления зрения, могут возникать цветовые вспышки (фосфены) перед глазами – «глазной симптом Лермитта». В основе этого феномена, как и вообще симптома Лермитта, по-видимому, лежит повышенная чувствительность демиелинизированных нервных волокон к механическим воздействиям. При РБН больные жалуются на нечеткость зрения (89,5%), ощущение тумана перед глазами (98,2%), нарушение цветовосприятия (предметы кажутся более бледными) (93,8%), появление темного пятна в поле зрения (центральная скотома), нарушение объемного зрения (феномен Пульфриха). Ранний признак нарушения цветового зрения – быстрое цветовое утомление вследствие резкого снижения устойчивости центрального хроматического зрения: некоторые

пациенты вслед за правильно распознаваемым в таблицах Рабкина знаком, продолжая смотреть на таблицу, перестают его видеть. При исследовании зрачковых функций определяется афферентный дефект – зрачок Маркуса Гунна: освещение глаза с не пораженным зрительным нервом, как и у здоровых людей, вызывает двустороннее сужение зрачков, свидетельствующее о сохранности эфферентной части рефлекторной дуги на больной стороне; при кратковременном (1 с) освещении пораженного глаза его зрачок начинает сужаться с опозданием. Это указывает на нарушение афферентной части рефлекторной дуги (замедление проведения импульсации по зрительному нерву). Таким образом, в пораженном глазу содружественная реакция зрачка на свет выражена ярче, чем прямая. Такое нарушение зрачковых реакций выявляется почти во всех случаях острого РБН и очень часто сохраняется даже после восстановления зрения. Диагностически важно, что в остром периоде РБН при РС глазное дно чаще всего не изменено. Нетипичными проявлениями РБН следует считать наличие экссудатов и геморрагий в сетчатке, значительную степень снижения остроты зрения, отсутствие признаков ее восстановления в течение 30 дней.

После стихания остроты процесса в зрительном нерве – в среднем через несколько недель от начала заболевания – обычно начинается восстановление зрения, и в 77% случаев первой атаки РБН через 3–6 мес. оно восстанавливается полностью. В период восстановления зрения на глазном дне формируется побледнение височной половины или всего диска зрительного нерва. Таким образом, для РБН характерна диссоциация симптомов – несоответствие картины глазного дна и зрительных функций: в начале заболевания имеет место резкое падение зрения при нормальной картине глазного дна; при восстановлении зрения изменяется картина глазного дна – развивается побледнение дисков зрительных нервов. Это может объясняться развитием в участках демиелинизации глии в период ремиссии, что разобщает друг от друга лишенные миелина нервные волокна и приводит к улучшению зрения. Побледнение височных половин дисков зрительных нервов не может расцениваться как истинная атрофия, так как зрительные функции восстанавливаются до нормы. Термин «атрофия зрительного нерва» следует применять при стойком снижении зрения.

Предсказать степень восстановления зрения, исходя из тяжести изначальной клинической картины, невозможно. Чаще всего после нескольких атак РБН, обусловленного РС, зрение в разной степени снижается, но слепота развивается редко. Также невозможно предсказать точно, разовьются ли другие проявления РС после первой атаки РБН. Вероятность развития типичной картины РС после первого перенесенного РБН колеблется, по данным разных авторов, от 13 до 85%. Чаще всего после РБН РС развивается в первые 3–5 лет, но известны случаи его развития и через 35–40 лет. Факторами, повышающими вероятность скорого развития развернутой картины РС, являются молодой возраст, женский пол пациентов, развитие РБН в зимнее время, выявление очагов демиелинизации в головном мозге на МРТ. При нормальной картине МРТ РС в течение следующих 5 лет развивается у 6–16% больных, а в случае выявления хотя бы 1 очага демиелинизации – у 50–80%. От количества очагов риск развития в последующем достоверного РС не зависит. МРТ может обнаруживать демиелинизацию зрительного нерва. При этом степень снижения остроты зрения не всегда пропорциональна длине пораженного участка нерва. В 20% случаев изменение МР-сигнала обнаруживается и в зрительном нерве клинически здорового глаза. Если очагов демиелинизации при МРТ не обнаруживается, но в ЦСЖ выявляются олигоклональные антитела, вероятность развития РС в последующие 5 лет оценивается в 27%; в случае же, если нет изменений и в ЦСЖ – составляет менее 4%. Замечено, что двусторонний РБН чаще трансформируется в РС, чем односторонний.

Многие авторы полагают, что все пациенты с изолированным РБН неясной этиологии могут рассматриваться как больные с РС, и при тщательном изучении анамнеза, у многих из них можно найти признаки преходящих симптомов поражения центральной нервной системы.

На общность РБН и РС указывают и данные, свидетельствующие о характерном для РС нарушении синтеза фосфолипидов миелина в олигодендроцитах зрительного нерва, отмечаемого во всех случаях РБН. Признаки же деструкции миелиновой оболочки зрительного нерва определяются не во всех случаях РБН, что позволяет предположить первичность поражения олигодендроцитов и вторичность поражения миелина при РБН. Процессы демиелинизации при РБН, так же, как и при РС, сопровождаются изменениями в цитоскелете аксонов. Повреждением аксонов зрительного нерва и объясняется устойчивое снижение остроты зрения после одиночного эпизода или чаще повторных атак РБН.

Субклиническое поражение зрительного нерва встречается при РС достаточно часто – в 45–65% случаев. Даже в отсутствии острого РБН у многих пациентов с РС можно обнаружить нарушение остроты зрения, контрастной чувствительности зрения, субклинические дефекты полей зрения, нарушение цветового зрения или зрачковых рефлексов, изменение зрительных вызванных потенциалов (ВП).

РБН может наблюдаться и при целом ряде других заболеваний (системной красной волчанке, лаймской болезни, саркоидозе, синдроме Шегрена, нейросифилисе, СПИДе), что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике (см. гл. 8). Больной, перенесший изолированный РБН, требует наблюдения, нередко многолетнего, неврологом и офтальмологом для своевременного выявления признаков поражения ЦНС за пределами зрительного нерва и, при необходимости, решения вопроса о проведении соответствующей терапии [3, 8, 40, 45, 54, 57–60].

2.2. Глазодвигательные и зрачковые нарушения

Классическими глазодвигательными нарушениями при РС являются нистагм и межъядерная офтальмоплегия. *Монокулярный нистагм* является почти патогномоничным признаком РС. Нарушения движений глаз, при-

водящие к двоению, в дебюте РС встречается у каждого 10-го пациента, а при дальнейшем течении болезни – у каждого 3-го. При этом глазодвигательные нарушения лишь иногда бывают обусловлены демиелинизирующим поражением нервов (изредка – отводящего и крайне редко – глазодвигательного и блокового). Значительно чаще они связаны с поражением медиального продольного пучка в стволе мозга, что приводит к развитию *межъядерной офтальмоплегии*. Различают переднюю и заднюю межъядерную офтальмоплегию, в зависимости от локализации поражения медиального продольного пучка. Передняя характеризуется нарушением конвергенции, сочетающимся с нарушением функции медиальной прямой мышцы при взгляде в сторону, противоположную очагу поражения (недоведение на пораженной стороне глазного яблока до внутренней спайки при полной сохранности отведения другого глаза). В отличие от передней межъядерной офтальмоплегии, при задней – конвергенция сохранна. При обоих видах отмечается монокулярный нистагм в приводимом глазу – аддукционный нистагм. Задняя межъядерная офтальмоплегия возникает при поражении медиального продольного пучка более каудально – рядом с ядром отводящего нерва; передняя обусловлена очагом поражения, расположенным более рострально. Вовлечение медиального продольного пучка в патологический процесс при РС столь типично, что при выявлении у больного межъядерной офтальмоплегии прежде всего следует думать именно об этом заболевании. Более редкой причиной развития этого симптома является глиоматоз ствола головного мозга. Поражение медиального продольного пучка может проявляться и *«полуторным синдромом»*. «Полуторный синдром» впервые описан C. Fisher в 1967 г. и относится к экстрануклеарному типу нарушений взора. Он представляет собой сочетание мостового пареза взора при взгляде в одну сторону и межъядерной офтальмоплегии – при взгляде в противоположную сторону. При этом движения глаз в вертикальной плоскости и конвергенция сохранены. Анатомической основой формирования «полуторного синдрома» является поражение ипсилатерального медиального продольного пучка и ипсилатерального мостового центра взора, или мостовой парамедианной ретикулярной формации. Единственным возможным движением в горизонтальном направлении является отведение с выраженным монокулярным (абдукционным) нистагмом в контрлатеральном очагу поражения ствола глазу при полной неподвижности ипсилатерального глаза. Термин «полуторный» имеет следующее происхождение: если нормальное содружественное движение глаз в одну сторону принять за 1 балл, то полный горизонтальный взор в обе стороны составит 2 балла. При «полуторном синдроме» у больных сохраняется способность к отведению только одного глаза, что соответствует 0,5 балла от полного горизонтального взора, следовательно, 1,5 балла у них утрачено. «Полуторный синдром», впрочем, может возникать и при стволовом инсульте.

Нередко глазодвигательные расстройства при РС представлены *нарушением саккадических (быстрых) движений глаз* (дисметрия взора, запаздывание начала и снижение скорости движений), нарушением следящих движений глаз в виде опережения или отставания от движущегося объекта, нарушением фиксации взора (появлением непроизвольных излишних движений глаз при фиксации на неподвижном объекте).

У 40–60% больных с РС наблюдается *бинокулярный нистагм*. Значительно выраженный нистагм ухудшает зрение и может приводить к нарушению координации и походки. Нередко вид нистагма позволяет определить локализацию поражения. Наиболее характерен для РС *горизонтальный, «мозжечковый», нистагм*, возникающий при активных движениях глаз и являющийся, по существу, проявлением интенционного дрожания глазодвигательных мышц. Такой вид нистагма встречается более чем у половины больных. Однако горизонтальный нистагм может наблюдаться у больных РС и при утомлении, вследствие появления легкой слабости глазодвигательных мышц, поэтому его обнаружение в отсутствие других характерных признаков не может являться доказательством поражения мозжечка.

Ранним симптомом РС может быть *позиционный нистагм «центрального типа»*, связанный с развитием очагов в стволе мозга или мозжечке. Этот тип нистагма следует дифференцировать с периферическим позиционным (горизонтальным, быстро истощающимся) нистагмом, возникающим при быстрой перемене положения тела или положения головы. Центральный позиционный нистагм при РС, возникающий также при перемене положения головы, может быть как горизонтальным, так и вертикальным, и ротаторным. Его длительность составляет обычно более 30 с.

Периодический альтернирующий нистагм – спонтанный горизонтальный нистагм, который меняет свое направление каждые несколько минут. Этот вариант центрального вестибулярного нистагма обычно возникает при очагах в полушариях мозжечка.

Нистагм, «бьющий вниз», характерен для очагов, расположенных в мозжечке и стволе мозга в области его перехода в спинной мозг. Он обусловлен повреждением центральных путей вестибулярного анализатора.

Нистагм, «бьющий вверх», возникает при локализации поражения на границе варолиева моста и продолговатого мозга, в понтомезенцефальной области или в IV желудочке. Такие виды нистагма обычно усиливаются при конвергенции или взгляде в сторону.

Атактический нистагм при «полуторном синдроме» – нерегулярные по ритму, скорости и амплитуде движения отводимого глазного яблока – возникает при повреждении медиального продольного пучка.

Маятниковый тип нистагма возникает у больных со значительным снижением зрения и мозжечковыми расстройствами. При взгляде вперед (фиксации взора) глазные яблоки совершают медленные движения как бы по синусоиде в горизонтальной или вертикальной плоскости с частотой 2–6 Гц. Маятниковый нистагм обусловлен демиелинизацией центрального тракта покрышки в треугольнике Гийена–Молларе, образованного связями между зубчатым ядром мозжечка, контрлатеральным красным ядром

и нижней оливой. Иногда такой тип нистагма может быть диссоциированным: движения в одном глазу происходят в горизонтальной плоскости, а в другом – в вертикальной. Преимущественно односторонний вертикальный пендулярный нистагм встречается у больных на стороне значительного снижения зрения, развивающегося, как правило, в результате РБН. Предполагается, что описанная межокулярная диссоциация может быть связана с асимметричным РБН. У больных РС данный вид нистагма часто сочетается с тремором конечностей и головы, титубацией (качанием головы и туловища в вертикальном положении) и атаксией.

При поражении среднего мозга возникает *конвергирующий нистагм*. Обычно он сочетается с парезом взора вверх – синдромом Парино.

Все виды нистагма затрудняют фиксацию взора и ухудшают зрение, но маятниковый нистагм причиняет наибольшие неудобства, вызывая тошноту, дезориентацию в пространстве и неустойчивость.

Наиболее частым нарушением со стороны зрачков при РС является наличие афферентного зрачка – зрачок Маркуса Гунна (см. раздел «Ретробульбарный неврит»). Разница в величине зрачков при РС встречается редко. Известно, что примерно у 30% здоровых людей отмечается эссенциальная (физиологическая) анизокория. Именно она и является в большинстве случаев причиной разницы в величине зрачков при РС, а такие эфферентные зрачковые расстройства, как синдромы Горнера и Аргайля Робертсона, встречаются крайне редко. Редкость эфферентных зрачковых нарушений при РС, вероятно, обусловлена сохранностью вегетативных волокон в ЦНС, так как они слабо миелинизированы или немиелинизированы вовсе [7, 34, 40, 42, 54, 57–59].

2.3. Нарушения чувствительности и болевые синдромы

Нарушение чувствительности является одним из самых частых симптомов в дебюте РС и на протяжении болезни встречается у 80–90% всех больных. На ранних этапах болезни расстройства чувствительности кратковременны – с длительностью от нескольких часов до нескольких дней. Как правило, они проявляются преходящими парестезиями в различных частях тела. Особенно часто парестезии возникают в кончиках пальцев, распространяясь затем проксимально. При исследовании выявляются «пятнистые» участки нарушения тактильной и болевой чувствительности. Сенсорные нарушения могут носить и проводниковый характер, однако четкая граница чувствительных нарушений и полное выпадение чувствительности встречаются редко. Наиболее часто страдает глубокая чувствительность – на разных этапах болезни задние канатики спинного мозга поражаются в 85–95% случаев. Достаточно редок, но очень специфичен для РС афферентный парез руки – «синдром бесполезной руки», «синдром деафферентации руки Оппенгейма», возникающий при утрате глубокой чувствительности. Он является результатом поражения лемнисковой системы

или задних столбов спинного мозга на верхнем шейном уровне. «Синдром бесполезной руки» обычно односторонний, но может вовлекать и обе руки. Мышечная сила при этом остается нормальной. Постоянно или длительно существующие нарушения чувствительности часто описываются больными как «сведение», «судороги» мышц, ощущение того, что «кожа как будто стала мала» или «надет тугой пояс или корсет». Если чувствительные расстройства являются единственным симптомом обострения РС, они, как правило, самостоятельно проходят через 1–2 мес.

Симптом Лермитта – ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в ноги или руки при наклоне головы – так характерен для РС, что раньше считался патогномоничным для него. Симптом впервые был описан в 1891 г. J. Babinski и R. Dubois у больного с травматическим повреждением шейного отдела спинного мозга. F. Lhermitte же в 1924 г. отметил, что значительно чаще он встречается у больных с РС. Подобные ощущения при РС могут возникать также при кашле или смехе, наклоне головы в стороны, сгибании позвоночника в грудном отделе и даже просто при ходьбе по неровной поверхности. Обычно этот симптом самостоятельно исчезает через несколько месяцев, не сопровождается болью и не требует лечения. Возникновение симптома Лермитта связано с демиелинизацией проводников глубокой чувствительности в задних канатиках спинного мозга

Долгое время считалось, что боль не является симптомом, характерным для РС. Однако это не так. Более половины больных РС на определенном этапе развития заболевания испытывают боли, различные по характеру и интенсивности, а в 11% они являются первым симптомом заболевания. Боль чаще встречается у более пожилых пациентов, особенно при начале болезни в позднем возрасте, у женщин и при хроническом прогрессирующем течении РС, сопровождающемся значительным повышением мышечного тонуса. Нередко боль возникает при обострении РС и может длиться несколько месяцев, приводя к развитию депрессии и тревоги, что еще более усиливает ее. Подобный хронический болевой синдром, по данным разных авторов, встречается в 50–85% случаев.

Исходя из патофизиологических механизмов боли, болевые синдромы при РС можно разделить на невропатические, соматогенные, висцерогенные и психогенные.

Невропатические боли обусловлены очагами демиелинизации в нервной системе, что приводит к изменениям функционирования ионных каналов в поврежденных аксонах, к формированию эктопических очагов генерации нервных импульсов и их эфаптическому распространению на соседние аксоны. Они могут проявляться жжением, дизестезиями, покалыванием или ощущением боли в ответ на неболевой стимул (аллодиния или гипералгезия). Наиболее часто при РС встречаются дизестезии. Они описываются пациентами как постоянный дискомфорт, симметричное или асимметричное ощущение жжения, чаще – в дистальных отделах ног. При этом у пациентов часто имеются признаки поражения задних канати-

ков спинного мозга и спиноталамических трактов. Невропатические боли представляют собой вариант центральных деафферентационных болей. Повреждение задних канатиков приводит к уменьшению афферентации по ним, в результате чего поступающие сигналы воспринимаются как болевые. Это происходит вследствие того, что восходящая система задних канатиков являентся одной из антиноцицептивных систем. Высказываются мнения и о том, что невропатический болевой синдром при РС может быть связан с повреждением нисходящих норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных структур.

Соматогенные (ноцицептивные, висцеральные) боли вызываются стимулами, исходящими из костей, мышц, соединительной ткани; они, как правило, хорошо локализованы. Подобные боли обычно описываются как острые, пульсирующие или ноющие. Их причиной являются повреждения, возникающие, в частности, на фоне тяжелых двигательных поражений, приводящих к гипомобильности и деформации суставов конечностей и позвоночника. Наиболее часта боль в спине, отмечаемая примерно у 20% больных с нарушениями походки. К соматогенным болям помимо артралгий относятся и болезненные тонические спазмы мышц конечностей (чаще – ног), которые проявляются, кроме боли, медленными, мучительными движениями. Они провоцируются моторными или сенсорными стимулами, часто возникают в ночное время. Как правило, болезненные тонические спазмы отмечаются у пациентов со значительным повышением мышечного тонуса. Продолжительность их невелика – секунды или минуты.

Висцерогенные боли при РС инициируются активацией рецепторов мочевого пузыря и кишечника при развитии тазовых нарушений. Как и при других соматогенных болях в их генезе может принимать участие и невропатический компонент. Среди висцерогенных болей наиболее часты болезненные спазмы мочевого пузыря, которые проявляются периодически возникающими болями в области таза, напоминающими крампи, и могут сопровождаться упусканием мочи.

Синдромальный диагноз ***психогенных*** болей возможен при отсутствии их органической причины или когда поведенческая реакция на боль неадекватна имеющейся причине. В этих случаях при обследовании больного часто можно найти и другие психические расстройства – депрессию, конверсионные симптомы или нарушения сна. При РС патофизиологическая оценка болей как психогенных требует большой осторожности.

Самую многочисленную группу составляют невропатические болевые синдромы. Наиболее часта тригеминальная невралгия – 1–3% пациентов с РС страдают от пароксизмальных болей в лице (около 2% всех больных с тригеминальной невралгией – пациенты с РС). Этот вид болевого синдрома в 300 раз чаще встречается при РС, чем в популяции. В отличие от идиопатической невралгии тройничного нерва, она может быть двусторонней и сопровождаться снижением чувствительности в зоне иннервации нерва (тригеминальная невропатия). При развитии невралгии тройничного нерва у больного моложе 40 лет необходимо среди прочих заболеваний исключать РС. Причиной тригеминальной невралгии при РС является наличие очага демиелинизации в варолиевом мосту или в зоне вхождения корешка тройничного нерва в ствол мозга.

Острая радикулярная боль при РС редка. Связь этих болей с РС доказывается наличием других его симптомов и выявлением очагов в спинном мозге при МРТ (в месте вхождения заднего корешка), а также отсутствием признаков корешковой компрессии. Иногда боль в спине при РС может быть действительно обусловлена сдавлением корешка спинного мозга, хотя значительно чаще она вызывается повреждением скелетно-мышечных структур, возникающих вследствие асимметричной слабости ног, спастичности в них и нарушенной статики. Боли в спине наблюдаются примерно у 20% больных РС. Как правило, эти боли наблюдаются при выраженных двигательных нарушениях. 60% больных, пользующихся колясками, жалуются на боли в шее. У них в связи с развивающейся слабостью мышц спины возникает грудной гиперкифоз, и пациенты вынуждены компенсаторно переразгибать шею, что приводит к болезненному напряжению мышц. В таких случаях нейроортопедические лечебные мероприятия и, при необходимости, декомпрессия корешка приводят к значительному регрессу болевого синдрома.

При РС часто развивается остеопороз, что связывают со сниженной двигательной активностью. Имеет значение и преобладание среди пациентов женщин, которые больше подвержены развитию остеопороза, нежели мужчины. Кроме того, он может развиться и в результате лечения кортикостероидами. Боли, связанные с остеопорозом, более локальны и в значительной степени провоцируются движениями и переменой положения тела.

Иногда встречается и обусловленное разными причинами поражение периферических нервов, сопровождающееся болевыми ощущениями, например повреждение срединного нерва в запястном канале при длительном пользовании тростью, локтевого – при пользовании коляской.

Изредка могут возникать очень интенсивные, короткой продолжительности псевдорадикулярные боли в конечностях. Их локализация не соответствует зонам иннервации корешков. Возможно, они обусловлены поражением задних канатиков и представляют собой парциальный вариант симптома Лермитта.

В особую подгруппу выделяют головные боли при РС. Они очень часты, хотя их причина остается неясной. При РС головные боли встречаются в 3 раза чаще, чем при других неврологических заболеваниях. Изредка головная боль может быть даже первым признаком развивающегося заболевания или предвестником обострения. Обычно такие боли имеют характер головных болей напряжения, а их интенсивность не связана с активностью болезни. Возможными причинами головных болей при РС могут быть депрессивные и скелетно-мышечные расстройства.

Больные РС при наличии хронической боли больше инвалидизированы и социально дезадаптированы, чем больные с аналогичным неврологическим дефектом, но без болевого синдрома [40, 54, 57–59, 71].

2.4. Двигательные нарушения

Наиболее частыми двигательными нарушениями при РС являются спастичность, мышечная слабость, а также мозжечковая и сенситивная атаксия. Повышение мышечного тонуса по спастическому типу – самый частый и наиболее инвалидизирующий симптом РС, он отмечается у 90% больных. *Спастичность* является следствием демиелинизации нисходящих кортико-спинальных, вестибулоспинальных и ретикулоспинальных трактов. Клинически она проявляется нарушением активных движений и неконтролируемыми болезненными флексорными спазмами (как правило, на поздней стадии заболевания). Реже встречаются экстензорные спазмы, которые в отличие от флексорных могут возникать и на ранней стадии РС. И хотя они безболезненны, но часто возникают ночью, нарушая сон больных и усиливая общую дезадаптацию.

Спастичность часто больше затрудняет движения, чем собственно мышечная слабость. Но нередко при значительных парезах повышение тонуса в разгибателях ног компенсирует слабость в них и сохраняет способность к передвижению. При РС мышечный тонус больше повышен в ногах, чем в руках. Нередко встречается сочетание гипотонии в ногах в положении лежа со значительным нарастанием тонуса в них при ходьбе. Тонус мышц еще более усиливается при охлаждении и полном мочевом пузыре. Такая динамичность мышечного тонуса при РС, связь его колебаний с афферентационными влияниями обусловлены вовлечением в патологический процесс нисходящих цереброспинальных трактов, регулирующих активность периферических альфа- и гамма-мотонейронов. С течением времени повышенный тонус в сгибательных группах мышц может привести к формированию контрактур. Мышечная спастичность, как правило, сочетается с оживлением глубоких рефлексов, но иногда некоторые из них могут снижаться или выпадать вовсе. Возможная гипорефлексия связана с локализацией бляшки РС в зоне вхождения заднего корешка в задний рог спинного мозга, и ее следует рассматривать как признак нарушения чувствительности, так как при этом нарушается проведение афферентации к спинному мозгу от интрафузальных мышечных волокон и сухожильных рецепторов Гольджи. Кроме того, гипорефлексия, как и гипотония, может быть связана с поражением мозжечка и задних канатиков спинного мозга.

Исчезновению поверхностных брюшных рефлексов в оценке поражения пирамидного пути придается неоправданно большое значение. Нужно помнить, что эти рефлексы не вызываются у 20–30% здоровых людей, а также при различных повреждениях брюшной стенки (растяжение ее после повторных родов, послеоперационные рубцы). Важно отметить, что глубокие брюшные рефлексы, при отсутствии заинтересованности спинного мозга на соответствующем уровне, сохранны. Симптом Бабинского, в отличие от «выпадения» поверхностных брюшных рефлексов, является несомненным доказательным знаком вовлечения в процесс пирамидного пути и часто, особенно на ранних стадиях РС, служит важным диагностическим признаком.

Наиболее характерным видом двигательных расстройств при РС является *нижний спастический парапарез*. Более частое по сравнению с руками инвалидизирующее поражение ног объясняется, видимо, большей длиной кортико-спинального пути к ногам и, таким образом, большей возможностью их повреждения. Впрочем, такое довольно «механистическое» объяснение может быть не единственным. Следует иметь в виду значительно более сложно построенную регуляцию движений в руках на всех уровнях корково-мышечного пути. Реже слабость развивается в одной ноге или в ноге и руке с одной стороны. Поражение лишь одной руки встречается крайне редко. Двигательные нарушения нарастают постепенно, быстрое развитие моторной дисфункции для дебюта болезни не характерно. Внезапное развитие пареза заставляет проводить дифференциальную диагностику с сосудистыми нарушениями. Как правило, пациенты с РС вначале ощущают лишь повышенную утомляемость, которая с течением времени трансформируется в постоянно существующую мышечную слабость.

Выраженная мышечная слабость, сопровождающаяся ограничением подвижности больных, приводит к развитию остеопороза, мышечной атрофии (что еще более усиливает ее) и пролежней. Повышение температуры, которое усугубляет все проявления РС, особенно значительно влияет на степень пареза. Подъем температуры тела даже на 0,5°С вызывает временный блок проведения в частично демиелинизированных проводниках ЦНС. Вследствие этого летняя жара, горячая ванна, даже горячая пища, гипертермия, сопровождающая какие-либо заболевания, и интенсивные физические упражнения ведут к значительному усилению мышечной слабости. Нарастание мышечной слабости, а также возможное усугубление других симптомов РС (атаксии, нарушения зрения и др.) на фоне повышения температуры тела столь характерно, что «симптом горячей ванны» служит важным диагностическим критерием этого заболевания.

В некоторых случаях при РС можно обнаружить негрубую мышечную гипотрофию, которая чаще выявляется в кистях. Атрофия мышц может быть «атрофией от бездействия», развитием туннельных невропатий. Описаны случаи, когда острая воспалительная демиелинизация в спинном мозге при РС приводила к развитию нижней вялой параплегии, обусловленной, вероятно, вовлечением в патологический процесс зоны выхода передних корешков.

При клиническом и электронейромиографическом обследовании 200 больных с различными формами РС у 16% из них были выявлены признаки поражения периферической нервной системы в виде поли- и мононевропатии, периферических чувствительных расстройств, мышечной гипотрофии. При этом в случаях РРС, как правило, обнаруживалась миелинопатия, а при ППРС – аксонопатия.

Однако, безусловно, вовлечение периферической нервной системы не характерно для РС, и все случаи, при которых выявляются признаки

поражения периферических мотонейронов, должны вызывать сомнения в диагнозе РС.

Мозжечковая атаксия, которая чаще всего развивается в сочетании со спастичностью, еще более усугубляет инвалидизацию пациента. Изолированный мозжечковый синдром редко встречается при РС, а в дебюте болезни наблюдается лишь в единичных случаях (и в таких случаях, как правило, является неблагоприятным прогностическим фактором). Однако симптомы поражения мозжечка в структуре многоочагового повреждения нервной системы довольно часты, они, как известно, входят в известную триаду Шарко (интенционный тремор, нистагм, скандированная речь) и пентаду Марбурга (побледнение височных половин дисков зрительных нервов, выпадение брюшных рефлексов, интенционный тремор, нистагм, скандированная речь). Выявление мозжечковых расстройств может быть затруднено при имеющейся спастике и расстройствах глубокой чувствительности. Мозжечковая атаксия проявляется нарушением походки, дисметрией, диссинергией и дисдиадохокинезом, интенционным и постуральным тремором конечностей, а также титубацией – постуральным тремором в вертикальном положении головы и туловища.

Характерной чертой РС является *акционный – постуральный и интенционный – тремор.* У 24% больных дрожание является основным инвалидизирующим фактором. Тремор покоя очень редок и встречается не более чем в 1% случаев. Интенционный тремор часто имеет синоним – мозжечковый. Однако при РС его наличие и выраженность нередко коррелируют со степенью очаговых изменений в контрлатеральных отделах варолиева моста. Как и атаксия, тремор также может значительно ограничивать двигательную активность, иногда вплоть до утраты возможности самообслуживания. Дрожание при РС может вовлекать голову, шею, голосовые связки, туловище и конечности. Тремор языка и нижней челюсти не встречается. Интенционный тремор при РС имеет частоту 5–7 Гц и возникает в плоскости, перпендикулярной направлению движения. Патофизиология тремора при РС до конца не выяснена. Его возникновение связано с повреждением эфферентных полушарно-мозжечковых и мозжечково-спинальных путей. Определенную роль в генезе тремора при РС играет и вентральное интермедиальное ядро зрительного бугра, стереотаксическое разрушение которого приводит к уменьшению дрожания. Подобные операции проводятся в тех случаях, когда тремор имеет решающее значение в развитии инвалидизации больного.

Мозжечковая дизартрия, являющаяся проявлением интенционного дрожания вокальной и речевой мускулатуры, может достигать такой степени выраженности, что делает речь больного абсолютно непонятной. Другим характерным вариантом дизартрии является «скандированная» речь, что, по сути, служит проявлением диссинергии.

При РС встречается и *интенционный миоклонус*, при котором любое движение и попытка его произвести вызывает неконтролируемые быстрые миоклонические движения во всех конечностях и туловище. Возникновение интенционного миоклонуса связано с нарушением связей между зубчатым ядром мозжечка, красными ядрами и нижней оливой (треугольник Молларе).

При РС нередко отмечается *блефароклонус* – постоянное, короткое, малоамплитудное, ритмичное сокращение круговой мыщцы глаза. Обычно оно наблюдается при легком прикрывании глаз и подавляется зажмуриванием. По-видимому, он является аналогом постурального тремора конечностей. Этот симптом часто не выявляется, так как обычно врач просит зажмурить глаза. Между прикрыванием глаз и развитием блефароклонуса существует латентный период. Как и при других видах тремора возможна флуктуация выраженности блефароклонуса. Помимо РС блефароклонус может наблюдаться также при тяжелой черепно-мозговой травме, стенозе сильвиева водопровода, мальформации Арнольда–Киари.

Дискоординация при ходьбе в большинстве случаев при РС сочетается с повышением мышечного тонуса (вследствие одновременного повреждения пирамидного тракта), и наиболее характерной для этих больных является спастико-атактическая походка. Однако такой тип нарушения походки встречается и при других неврологических заболеваниях. Он может быть при атаксии Фридрейха, спастической семейной параплегии Штрюмпеля, патологии краниовертебрального перехода. Именно поэтому их клиническая дифференциальная диагностика с РС далеко не всегда проста. У многих больных РС атаксия является смешанной – мозжечково-сенситивной, так как пучки Голля в задних канатиках спинного мозга часто подвергаются демиелинизации, в связи с чем ходьба в темное время суток и при закрывании глаз особенно затруднена.

В развернутой стадии заболевания в большом числе случаев наблюдаются координаторные расстройства и в руках. В дебюте РС мозжечковая атаксия только в руках встречается редко, а частая жалоба пациентов на неловкие руки обычно обусловлена нарушением глубокой чувствительности, а не мозжечковой патологией. При оценке дисдиадохокинеза следует иметь в виду, что свой вклад в его выраженность могут вносить также парез, спастика и нарушение проприоцепции.

При РС возможно развитие и *псевдобульбарного синдрома*: дизартрия, дисфония, дисфагия, сопровождающиеся оживлением нижнечелюстного и глоточного рефлексов и патологическим смехом и/или плачем. Псевдобульбарный синдром, как правило, развивается на поздней стадии заболевания, при достаточно большой распространенности очагового поражения головного мозга с двусторонним вовлечением кортико-бульбарных путей [40, 41, 44, 54, 57–59].

2.5. Нарушения глотания

Дисфагия при РС редко является изолированным и ярко выраженным симптомом, но негрубые нарушения глотания встречаются значительно чаще, чем считалось ранее. Глотание – полуавтоматический моторный

акт с участием респираторных, орофарингеальных мышц и мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Оно осуществляет 2 функции – перемещение пищи из полости рта в желудок и защиту дыхательных путей от попадания в них различных частиц. Глотание регулируется из самой нижней части сенсомоторной коры и небольшого участка премоторной коры. Кортико-бульбарные пути связывают эти зоны с гомо- и контрлатеральными ядрами V и VII нервов в варолиевом мосту и ядрами IX, X и XII нервов в продолговатом мозге. В отношении корковых зон имеется межполушарная асимметрия – у большинства людей лишь 1 полушарие является доминантным по отношению к акту глотания, причем это не зависит от право- или леворукости. Нейрогенная дисфагия возникает при локализации очагов в доминантном полушарии (чаще в подкорковом белом веществе, чем в коре) или при двустороннем поражении стволовых структур.

Специальные исследования показали, что у 30–40% пациентов с РС имеется дисфагия разной степени выраженности, при этом половина больных не предъявляют жалобы на нарушение глотания. Для выявления незначительных нарушений следует провести тест на выпивание воды, а «золотым стандартом» исследования функции глотания является проведение видеофлюороскопии. Нарушение глотания является опасным симптомом, так как может приводить к аспирационной пневмонии, часто являющейся причиной смерти больных РС [61].

2.6. Головокружение

Головокружение при РС является следствием возникновения очагов воспаления и демиелинизации в стволе мозга. Изолированное системное головокружение (без стволовой симптоматики) как первое проявление РС встречается редко, и его принимают за банальную вестибулопатию. Между тем указание на наличие эпизода системного головокружения в анамнезе может помочь в установлении диагноза РС и определении времени дебюта заболевания. Начало РС с головокружения является относительным признаком достаточно благоприятного течения РС в дальнейшем. Следует отметить, что головокружение при идиопатической вестибулопатии обычно выражено значительно сильнее, чем в тех случаях, когда оно является проявлением РС. В развитой стадии РС головокружение является достаточно частым симптомом. Оно может быть системным и несистемным, может носить пароксизмальный позиционный характер [2, 6].

2.7. Тазовые расстройства

Почти у 80% больных РС периодически возникают расстройства мочеиспускания. При этом только 15% больных получают адекватное лечение. Среди нарушений мочеиспускания наиболее часты:

- учащенное мочеиспускание – встречается у 63% больных;
- никтурия – у 62%;
- затрудненное мочеиспускание – у 48%;
- чувство неполного опорожнения мочевого пузыря – у 48%;
- недержание мочи – у 48%;
- императивные позывы – у 43%;
- прерывистое мочеиспускание – у 42%;
- имеется более 100 мл остаточной мочи – у 28%.

Тазовые нарушения для 50% пациентов являются постоянной проблемой уже с начала заболевания, а в 10–14% случаев – единственным проявлением болезни на первых ее этапах. Кроме того, у половины больных, не предъявляющих жалоб на нарушение мочеиспускания, при проведении цистометрии обнаруживается неполное опорожнение мочевого пузыря. При длительности заболевания более 10 лет нарушения мочеиспускания имеются практически у всех пациентов, соотносясь со степенью инвалидизации и выраженности нижнего парапареза.

Тазовые расстройства, естественно, часто вызывают негативные эмоциональные реакции, существенно снижая качество жизни и приводя к социальной дезадаптации. Так как среди всех причин нарушений мочеиспускания самой частой является инфекция мочевого тракта, во всех случаях необходимо сделать анализ мочи для исключения инфекционного генеза этих расстройств.

Невральный контроль функции мочевого пузыря сложен и требует скоординированного участия как вегетативной, так и соматической нервных систем. Акт мочеиспускания регулируется сложными взаимосвязями между центральными и периферическими структурами. К центральным структурам, регулирующим мочеиспускание, относятся медиальные поверхности лобных долей полушарий мозга, мезэнцефальная область, варолиев мост, II–IV крестцовые сегменты спинного мозга. Периферическая иннервация мочевого пузыря и уретры осуществляется симпатическим n. hypogastricus, парасимпатическим n. pelvicus и соматическим n. pudendus.

Чаще всего расстройства мочеиспускания у больных РС возникают при демиелинизации пирамидных и ретикулоспинальных трактов, контролирующих детрузорную мышцу и наружный уретральный сфинктер, в головном мозге (чаще всего в варолиевом мосту) и в шейном отделе спинного мозга. В результате ослабевает супраспинальное произвольное торможение рефлекторного сокращения мочевого пузыря при его наполнении, что выражается в детрузорной гиперактивности. Это проявляется императивными позывами на мочеиспускание, которые имеются у 2/3 больных РС, учащением мочеиспускания и болезненным мочеиспусканием. Степень выраженности данных проявлений часто коррелирует с выраженностью других проявлений пирамидной недостаточности – пареза и спастичности.

Демиелинизация в восходящих путях, берущих начало от чувствительных окончаний в детрузорной мышце и проходящих через конус и крест-

цовый отдел спинного мозга к стволу головного мозга, приводит к затруднению опорожнения мочевого пузыря и задержке мочеиспускания. В результате больные страдают от императивных позывов в сочетании с трудностью опорожнения мочевого пузыря, что называется детрузорно-сфинктерной диссинергией.

Затруднения в удержании мочи часто сопровождаются учащенным и императивным мочеиспусканием. Они обусловлены гиперактивностью детрузора или недостаточностью сфинктера.

Затруднения опорожнения мочевого пузыря ведут к обструктивным симптомам – задержке мочи, неполному опорожнению мочевого пузыря, ощущению его переполненности. Такие симптомы обусловлены недостаточной активностью детрузора или нарушением прохождения мочи (причиной этого может быть и спастичность мышц тазового дна).

При оценке нарушений мочеиспускания следует помнить, что у больных РС, особенно в среднем и пожилом возрасте, причиной их может быть гиперплазия предстательной железы у мужчин, стрессовое и климактерическое неудержание мочи у женщин и т.д. Пациента нужно спросить о частоте дневного и ночного мочеиспускания, степени опорожнения мочевого пузыря, легкости мочеиспускания. Многие больные с императивными позывами на мочеиспускание ограничивают потребление жидкости, что приводит к повышению концентрации мочи и может вызывать симптомы раздражения мочевыводящих путей. Следует исключить и возможные ятрогенные причины – в частности, влияние препаратов, имеющих холинолитический эффект и, следовательно, могущих вызвать задержку мочеиспускания. Следует также помнить, что кортикостероиды и иммуноглобулин способствуют развитию инфекции мочевого тракта.

При предъявлении больным жалоб на нарушение мочеиспускания необходимо ультразвуковое исследование мочевого пузыря и проведение катетеризации после мочеиспускания для определения количества остаточной мочи. Если оно превышает 100 мл, очень велик риск присоединения инфекционных осложнений.

В 40–65% случаев у больных РС имеются и нарушения дефекации. Чаще они выражаются в запорах, которые имеют место у 33–55% больных, но в 5% случаев встречаются императивные позывы на опорожнение кишечника и недержание кала. Выраженность нарушений дефекации, как правило, прямо коррелирует с возрастом пациентов, возрастом больных в дебюте РС, инвалидизацией и сопутствующими урологическими проблемами. Однако выраженные запоры могут встречаться и при легкой инвалидизации.

Хотя кишечная дисфункция встречается реже нарушений мочеиспускания, иногда она может сочетаться с ними. Причинами нарушений дефекации являются не только очаговое поражение ЦНС, но и слабость мышц живота, гладкой мускулатуры кишечника, снижение физической активности, изменение режима питания, прием различных лекарственных препаратов. Все вышеперечисленное следует учитывать при проведении лечения [40, 54, 57–59].

2.8. Нарушения половой функции

РС – заболевание, поражающее в основном людей молодого возраста, и понятно, что сексуальная дисфункция значительно снижает качество их жизни. Обычно такие расстройства возникают вслед за нарушениями мочеиспускания и встречаются у 90% мужчин и 70% женщин.

Сексуальная дисфункция у больных РС может иметь разную природу: быть следствием поражения определенных отделов ЦНС, возникать из-за других проявлений РС (утомляемости, парезов, тазовых расстройств, мышечных спазмов), а также иметь психологическую основу.

Важно помнить о большой значимости психологических факторов, особенно на ранней стадии заболевания, в развитии сексуальной дисфункции: сначала пациенты находятся под «гнетом» поставленного диагноза, затем опасаются, что сексуальные отношения могут привести к ухудшению их состояния. На сексуальные взаимоотношения влияют также нарастающая инвалидизация и недостаточное понимание со стороны партнера.

Сексуальные расстройства у мужчин проявляются снижением либидо, нарушением эрекции и эякуляции. Нарушение эрекции развивается в среднем через 4–9 лет после начала заболевания, но 75% мужчин с этим расстройством продолжают испытывать сексуальные желания. Следует отметить, что почти у половины больных с импотенцией сохраняются ночные и утренние эрекции, что указывает на ее психогенный характер.

Сексуальные расстройства при РС у женщин изучены меньше, однако более половины пациенток испытывают те или иные проблемы. Чаще всего они проявляются в невозможности достичь оргазма, в недостаточности любрикации (что может быть и следствием применения холинолитиков) и, реже, болезненном половом акте. Сексуальные нарушения у женщин могут быть связаны и с нарушением чувствительности в области гениталий, а также с высоким тонусом в аддукторах бедер.

Выраженность сексуальных нарушений более всего коррелирует со степенью нарушения мочеиспускания и расстройствами чувствительности в аногенитальной зоне. Это предполагает, что возникновение данных нарушений обусловлено очагами в головном и спинном мозге, повреждающими проводящие пути, которые контролируют специфические спинальные центры [40, 50, 54, 57–59].

2.9. Нервно-психические расстройства

Еще в конце прошлого столетия Ж.-М. Шарко отметил, что при РС часто отмечается нарушение памяти, могут быть аффективные расстройства и снижение интеллекта. И хотя не существует нервно-психических расстройств, специфичных только для РС, многие из них встречаются весьма часто, если не всегда. Их происхождение может быть связано с органическим повреждением головного мозга, психологической реакцией больных

на заболевание и его отдельные проявления, ограничением трудоспособности и ухудшением качества жизни, лекарственными препаратами, эффектом терапии и комплексом этих факторов.

Эмоционально-аффективные нарушения

Связь между РС и нарушениями настроения мультифакторна и сложна. В какой степени они являются прямым следствием болезни, а в какой – психологической реакцией на нее, остается неясным. Такие нарушения, как эйфория, насильственные смех и плач, проявления лобной дисфункции, несомненно, являются следствием болезни, весьма характерны для нее и в определенной мере поддаются специфической терапии РС. При наличии у больного эмоциональных нарушений следует уточнить их продолжительность, степень влияния на повседневную жизнь, исключить другие, помимо РС, причины возникновения.

Депрессия при РС является самым частым аффективным синдромом. По данным разных авторов, она встречается у 25–55% пациентов с РС, примерно 1/4 их нуждаются в наблюдении у психиатра. Между тем в половине случаев снижение настроения не диагностируется и лечение не проводится.

Причинами депрессии могут быть реакция на болезнь, само заболевание и побочные эффекты проводимой терапии. Подтверждением того, что депрессия может быть самостоятельным симптомом РС, является значительно большая ее частота при РС, чем в популяции и при других тяжелых неврологических заболеваниях. Например, при боковом амиотрофическом склерозе депрессия отмечается в 3, а при миодистрофиях – в 4 раза реже, чем при РС. В связи с большой частотой депрессии при РС высказывались предположения о генетической предрасположенности к ней при данном заболевании. Однако среди родственников больных РС депрессия встречается не чаще, чем в популяции. Проявления депрессии при РС состоят преимущественно в раздражительности и чувстве фрустрации, в отличие от чувства вины и безнадежности, характерных для депрессии у пациентов, не страдающих РС.

У больных с преимущественно церебральной симптоматикой депрессия более выражена, чем у больных с преобладанием спинальных нарушений, а у некоторых пациентов она является манифестным признаком обострения. По мнению одних авторов, выраженность депрессии не коррелирует с длительностью и типом течения заболевания, а также со степенью инвалидизации и распространенностью патологического процесса (по данным МРТ). Однако другие данные свидетельствуют о том, что при хронически-прогрессирующем течении РС балл по шкале депрессии в 3 раза выше, чем при КИС и ремиттирующем течении болезни. Кроме того, имеются данные и о связи депрессии с активностью процесса, определяемой по МРТ. Так, 10 пациентам с РРС каждые 2–4 недели в течение полугода проводили нейровизуализационное обследование. У части из них выявлялись новые очаги или накопление контраста в части из них. Однако

эти изменения не сопровождались появлением новой симптоматики и изменением балла по EDSS. При этом выраженность депрессии возрастала. Напротив, у пациентов со стабильной нейровизуализационной картиной не менялась и степень депрессивных расстройств. На основании ряда исследований можно полагать, что примерно в половине случаев депрессия развивается у больных с изменениями в лобно-височных областях – наличием гипер- и гипоинтенсивных очагов и степенью атрофии. Существует также мнение, что в основе развития депрессии лежат и нарушения связанные с дисфункций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленные хроническим стрессом и/или терапией с применением кортикостероидов.

Наиболее часто для оценки депрессии при РС применяется модифицированная краткая шкала депрессии Бека, валидизированная для пациентов, имеющих какое-либо заболевание, – B-FS (Beck Fast Screen for Medically Ill Patients). Она позволяет по количеству набранных баллов стратифицировать степень депрессии: 0–3 – минимальная; 4–6 – легкая; 7–9 – умеренная; 10–21 – выраженная.

Для выявления сниженного настроения (в том числе и у больных РС) предлагается опросник SIGE CAPS, построенный по мнемоническому принципу:

S (Sleep – сон) – изменился ли ваш сон (инсомния или гиперсомния)?

I (Interests – интересы) – замечаете ли вы, что меньше интересуетесь вещами, которые раньше доставляли вам удовольствие?

G (Guilt – вина) – чувствуете ли вы большую вину за то, что вы сделали или не сделали?

E (Energy – энергия, активность) – изменилась ли ваша активность?

C (Concentration – концентрация) – считаете ли вы, что память и концентрация внимания ухудшились?

A (Appetite – аппетит) – изменился ли ваш аппетит (стал больше или меньше)?

P (Psychomotor – двигательная активность) – имеется ли ажитация или заторможенность?

S (Suicide – суицид) – чувствуете ли вы неудовлетворенность жизнью? Были ли суицидальные попытки?

Выявление 4 из перечисленных симптомов, которые длятся более 2 нед., дает основание для предположения о большой депрессии и делает необходимым проведение соответствующего лечения.

У больных с РС частота попыток и осуществления суицидов выше, чем у пациентов с иными заболеваниями нервной системы, и в 7,5 раз выше, чем в популяции. Особенно часты суициды в первые 5 лет после установления диагноза (у мужчин – с возникновением болезни в возрасте до 30 лет, а у женщин – с началом ее после 30 лет). 15% больных РС с депрессией погибают вследствие суицида. Предложена Шкала риска суицида – SADPERSONS («грустные люди»): S (Sex) – мужской пол, A (Above age 40) – возраст более 40 лет, D (Depression) – наличие депрессии,

P (Previous attempt) – попытка суицида в прошлом, E (Ethanol/drug abbuse) – алкоголизм или наркомания, R (Rational thinking loss) – отсутствие рационального мышления, S (lack of Social Support) – отсутствие социальной поддержки, O (Organized suicide plan) – наличие суицидальных мыслей, N (No spouse or significant other) – одиночество, S (Sickness) – беспомощность. Если у пациента имеются 1–2 из перечисленных признаков, он может находиться дома. В случае наличия 3–4 признаков – требует особого внимания окружающих, при 5–6 пациенту показана госпитализация, а в случае выявления 7–10 признаков требуется срочная госпитализация с индивидуальным наблюдением за больным. Не исключено, что связь депрессии и суицидов может быть объяснена низкой ночной секрецией мелатонина у больных РС. Прекурсором мелатонина является серотонин, а снижение серотонинергической активности является важнейшим фактором развития депрессии.

Тревожным расстройствам при РС уделяется значительно меньше внимания, чем депрессии. Однако они встречаются почти у четверти пациентов с РС, заметно преобладая у женщин, особенно на начальных стадиях РС. Коморбидность тревожных расстройств с депрессией в большей степени, чем изолированные депрессия или тревожные расстройства, сопровождается суицидальными мыслями, большими соматическими осложнениями и социальной дезадаптацией. Именно тревожные расстройства, а не депрессия являются значимым предиктором развития алкоголизма у больных РС. Создается впечатление, что они в значительной степени связаны с активностью заболевания, т.е. с частотой обострений, и меньше – с его продолжительностью и тяжестью.

У пациентов с РС часто встречаются *обсессивно-компульсивные расстройства и панические атаки.*

РС может сопровождаться развитием и *маниакальных состояний.* При этом в ряде случаев они могут являться первым проявлением РС, когда не выявляется никакой очаговой неврологической симптоматики, однако МРТ и данные ЦСЖ позволяют с большой долей вероятности поставить диагноз РС. Мании и *биполярные расстройства* у больных РС встречаются чаще, чем в популяции. Не исключено, что определенную роль играет наследственная предрасположенность. Так, при анализе семейного анамнеза 15 пациентов с РС и биполярными расстройствами оказалось, что 10 из них имели родственников с аналогичными аффективными нарушениями. Однако другие авторы полагают, что маниакальные состояния могут быть самостоятельным проявлением РС. Биполярные расстройства при РС значительно чаще возникают у женщин.

Следует иметь в виду, что маниакальные состояния могут быть осложнением лечения кортикостероидами. Чаще они возникают при применении АКТГ, чем преднизолона. Большая вероятность развития мании на фоне применения гормональной терапии отмечена у пациентов, имеющих родственников с депрессией или злоупотребляющих алкоголем.

МРТ пациентов с биполярными расстройствами без какого-либо неврологического заболевания может выявлять гиперинтенсивные изменения в белом веществе головного мозга и перивентрикулярно, т.е. в тех же областях, которые наиболее часто поражаются и при РС. Это дало основание ряду авторов предположить, что в основе биполярных расстройств лежит демиелинизация. Однако МРТ, выявляя локализацию изменений, не может определить их природу. Действительно, как РС, так и биполярные расстройства сопровождаются изменениями в белом веществе головного мозга, однако сущность данных изменений различна.

Эйфория. Долгое время эйфория считалась патогномоничным симптомом РС. Последующие исследования показали, что многие пациенты, хотя и кажутся эйфоричными, на самом деле имеют скрытую депрессию. В настоящее время полагают, что эйфория при РС встречается лишь в 13% случаев, занимая только 6-е место среди аффективных нарушений – депрессии (79%), ажитации (40%), тревожности (37%), раздражительности (35%) и апатии (20%). Термином «эйфория» зачастую обозначается широкий спектр разнообразных эмоциональных и поведенческих расстройств. Эйфорию можно описать как ощущение легкости, счастья, оптимистического взгляда на будущее, несмотря на достаточно тяжелые проявления болезни. Она не возникает эпизодически, подобно смене настроения, эйфорию лучше характеризовать как стойкое изменение свойств личности пациента. В отличие от гипомании, эйфория не сопровождается двигательной и психической гиперактивностью, выражающейся в продуцировании множества идей и планов. Данный симптом, несомненно, является следствием поражения мозга – выявляется связь развития эйфории с расширением желудочков мозга и поражением лобно-височных отделов головного мозга, определяемых при МРТ. Эйфория, в отличие от депрессии, отмечается при длительном течении РС и значительном неврологическом дефиците и сопровождается когнитивными нарушениями.

Лечения эйфории не существует, но его и не требуется, так как она не создает проблем ни для самого пациента, ни для его семьи, и скорее даже облегчает жизнь больным и их окружению.

Патологические смех и плач (псевдобульбарные аффективные нарушения). Эти расстройства, являющиеся проявлением псевдобульбарного синдрома, также называли «эмоциональным недержанием». Однако хотя они и могут сочетаться с эмоциональной лабильностью, патологические смех и плач часто возникают без соответствующих эмоциональных переживаний. Патологические смех и плач встречаются примерно в 10% случаев, при этом патологический плач отмечается значительно чаще. Псевдобульбарные нарушения возникают при длительном прогрессировании РС и значительной инвалидизации. У пациентов с подобной симптоматикой грубее выражены когнитивные нарушения. Патологические смех и плач не связаны с обострениями заболевания и преморбидными особенностями личности больного. Обусловлены они, главным образом, диффузным, билатеральным поражением кортико-бульбарных трактов в полушариях головного мозга, варолиева моста или связей между ними. Основой их возникновения является отсутствие коркового контроля из префронтальной

зоны над поведенческими эмоциональными автоматизмами, исходящими из лимбических структур. Степень выраженности патологического смеха и плача коррелирует с площадью очагов в полушариях головного мозга. Однако существует мнение, что патологические смех и плач могут возникать и при одностороннем поражении мозга.

Алекситимия. Этим термином обозначаются трудности в восприятии и словесном описании пациентом собственных эмоций и чувств («нет слов, чтобы описать настроение»). Больные описывают физические симптомы и ощущения вместо чувств. Другим проявлением алекситимии является исчезновение эмоционально положительных размышлений и чувство утраты жизненных перспектив. Пациенты с алекситимией больше сконцентрированы на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях.

Считается, что ограниченность осознания собственных эмоций и когнитивной переработки аффекта ведет к фокусированию эмоционального возбуждения на соматическом компоненте и его усилению.

Предложена нейропсихологическая модель алекситимии, основанная на функциональной асимметрии полушарий мозга. Согласно этой модели, алекситимия может быть следствием относительного разобщения полушарий, что объясняет дефицит вербализации эмоций.

Выделяют первичную и вторичную алекситимию. Первичная алекситимия – стабильная личностная черта, часто ассоциирующаяся с психосоматическими заболеваниями. Она имеет следующие особенности: 1) не зависит от каких-либо этиологических факторов; 2) обусловлена дисфункцией лимбической системы и первичной (возможно, связанной с нарушениями формирования вербально-эмоциональных ассоциаций на ранних этапах развития личности) недостаточностью в сфере когнитивных функций; 3) в значительной степени связана с дисфункцией правого полушария. В общей популяции первичная алекситимия встречается с частотой около 8%.

Вторичная алекситимия характерна для неврологических заболеваний и является следствием тех же процессов, но уже вызванных патологическими изменениями в головном мозге вследствие текущего заболевания. Таким образом, алекситимия при РС является вторичной и обусловлена, вероятно, демиелинизацией мозолистого тела, приводящей к нарушению межполушарных связей.

Алекситимия тесно связана с депрессией. Нарастание депрессии ассоциируется с ростом алекситимии, вместе с тем пациенты с алекситимией имеют значительно больший уровень депрессии. Все же считается, что это различные психологические феномены. Вопрос о том, является ли депрессия следствием алекситимии или наличие депрессии приводит к алекситимии, неясен.

Острые психотические расстройства при РС редки. В 5–7% случаев дебют или обострение РС может проявляться психозами. Они могут варьировать от кратких эпизодов до длительных нарушений с продуктивной симптоматикой, что в некоторых случаях обусловливает необходимость дифференциального диагноза с шизофренией. РС имеет некоторые сходные с шизофренией характеристики: начало в молодом возрасте, ремиттирующее течение, иммунологические нарушения. Существуют теории об общей природе этих заболеваний. Однако психотические расстройства при РС, в отличие от шизофрении, возникают очень редко, быстрее разрешаются, и их прогноз при РС более благоприятен. Больные РС с острыми психотическими расстройствами, как правило, имеют большую площадь очагов на МРТ, особенно вокруг височного рога боковых желудочков. Отмечена также связь острых психозов с образованием массивных очагов демиелинизации в теменных и височных областях или в области гиппокампа.

Поражение лобных отделов головного мозга помимо эйфории может приводить и к поведенческим нарушениям, таким как *абулия, апатия и расторможенность*. Это является иллюстрацией того, как различные нарушения поведения отражают вовлечение в патологический процесс отдельных лобно-подкорковых связей: поражение дорсолатеральных префронтальных кругов приводит к нарушению исполнительных функций, орбитофронтальных – к эйфории, а поражение переднего цингулярного круга сопровождается нарушением мотиваций.

Приводим собственное наблюдение, в котором абулия явилась одним из основных проявлений экзацербации РС.

Больная К., 38 лет. При поступлении предъявляла жалобы на ощущение «не своей головы», тревогу, плаксивость, трудности засыпания ночью и дневную сонливость, кратковременные несистемные головокружения. Из анамнеза известно, что в конце августа пережила бытовую психотравмирующую ситуацию. После этого родственники стали отмечать нарушения ее поведения: стала вялой, безразличной, изменилась речь – стала растягивать слова (сама пациентка речевых расстройств не замечала). Амбулаторно была проведена МРТ головного мозга, выявившая множественные очаги демиелинизации.

При поступлении в клинику выявлялась межъядерная офтальмоплегия, вертикальный нистагм и негрубые координаторные расстройства в виде интенции при выполнении координаторных проб. Других отклонений в неврологическом статусе не отмечалось. Осмотр окулиста подтвердил наличие элементов межъядерной офтальмоплегии и выявил легкое расходящееся косоглазие при разобщении, а также деколорацию височных половин дисков зрительных нервов. Исследование вызванных сенсорных потенциалов головного мозга показало поражение быстропроводящих волокон с рук на стволовом уровне.

На основании клинических данных, а также результатов МРТ и исследования вызванных потенциалов пациентке был поставлен диагноз рассеянного склероза.

В отделении она продолжала жаловаться на периодически возникающее чувство тревоги, подавленности, дневную сонливость, была безынициативна, подолгу сидела неподвижно в одной позе. Таким образом, ведущими в клинической картине были расстройства поведения и своеобразные абулические проявления. По этому поводу проконсультирована психиатром: в беседу вступает охотно, но инициативы не проявляет. На вопросы отвечает односложно, по существу. Мимические реакции бедные и замедленные, периодически не соответствующие теме беседы, речь также замедлена. Во время беседы пациентка в основном улыбается. Об имевшей место психотравмирующей ситу-

ации говорит спокойно. Мышление конкретное. Память сохранна. Интеллект снижен. Суждения отличаются конкретностью. В беседе сообщает, что периодически появляются ощущения, что «голова не своя» и что «в голову лезут чужие мысли». Наличие галлюцинаций в прошлом и настоящем отрицает. Бредовых и суицидальных мыслей не высказывает. Говорит, что «устала ездить по больницам», но хочет вылечиться, «от чего – сама не знает». Было сделано заключение, что необходимо проводить дифференциальный диагноз между органическим поражением ЦНС и вялотекущим эндогенным процессом.

Заключение нейропсихолога: на первый план выступают изменения, связанные с нарушением активности больной при исследовании всей психической сферы. На этом фоне наиболее отчетливые трудности больная испытывает при исследовании мнестических процессов и интеллектуальных операций. Организующая помощь и активация больной помогают эти трудности в значительной степени преодолевать. Выявленные нарушения свидетельствуют о нарушении когнитивных функций нейродинамического характера, связанном с дисфункцией глубинных церебральных структур.

Проведено лечение метилпреднизолоном (5 внутривенных инфузий по 1000 мг), пирацетамом, витаминотерапией. Кроме того, больная получала небольшие дозы амитриптилина (18 мг/сут.) и феназепам на ночь. На фоне лечения самочувствие улучшилось, жалобы на ощущение «не своей головы», головокружения, сонливость исчезли; стала активна. Координаторные и глазодвигательные нарушения также регрессировали. Была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Представленный случай демонстрирует начало РС со своеобразных психических нарушений в виде, главным образом, абулии, регрессировавших на фоне кортикостероидной пульс-терапии. При этом полностью исключить наличие эндогенного процесса нельзя. Очаговая неврологическая симптоматика была достаточно мягкой – выявлялись лишь легкие глазодвигательные и координаторные расстройства.

Существуют несколько вариантов соотношений между РС и психотическими расстройствами: заболевание может дебютировать психическими нарушениями, расстройства психики могут быть проявлением очередной экзацербации РС, обострение РС может выявить имеющиеся скрытые нарушения психической деятельности и, наконец, может иметь место сочетание РС с текущим эндогенным процессом.

В случаях, когда РС дебютирует исключительно острыми психическими расстройствами, они часто являются причиной госпитализации в психиатрический стационар. При этом пациентам, как правило, не проводится нейровизуализация, так как рутинное неврологическое обследование может не обнаруживать очаговой патологии. Терапия нейролептиками сглаживает психотические расстройства, однако не исключено, что в ряде случаев это может совпадать со спонтанной ремиссией РС. В подобных случаях диагностика РС откладывается на неопределенный срок, и больные не получают необходимого им патогенетического лечения. РС может манифестировать разнообразными психотическими расстройствами – параноидно-галлюцинаторным синдромом, психотической депрессией, маниакальными эпизодами, кататонией. Мутизм, неподвижность, каталепсия, восковая ригидность также встречаются при РС на фоне выраженной депрессии и при наличии обширных очагов демиелинизации. В этой связи при внезапно возникшей кататонии необходимо предполагать РС и проводить МРТ.

Некоторыми авторами предложено развитие РС с психических нарушений выделять в «энцефалитическую» его форму. При этом психические нарушения могут разрешаться в виде ремиссии РС, но могут и оставаться на многие годы.

В редких случаях РС длительное время протекает только в виде нарушений психики. Так, описана пациентка, заболевшая в 9-летнем возрасте, которая на протяжении следующих 10 лет перенесла 12 обострений, протекающих по типу делирия без очаговой неврологической симптоматики. При этом на МРТ головного мозга определялись типичные для РС изменения. В другой работе представлены 2 больных с психопатологической симптоматикой, существовавшей многие годы. При этом точная классификация имеющихся психических расстройств была невозможна. Очаговых неврологических симптомов у больных не было. После смерти одного их этих пациентов при аутопсии обнаружены множественные очаги демиелинизации в головном мозге. Во втором случае больному (через много лет болезни) была проведена МРТ, выявившая картину, характерную для РС, в ЦСЖ были обнаружены олигоклональные антитела, что позволило поставить верный диагноз.

Другим вариантом является внезапное появление психических нарушений при обострении уже имеющегося РС. Психотические расстройства при РС могут варьировать от кратких эпизодов до длительных нарушений с продуктивной симптоматикой и делирием, что обусловливает необходимость дифференциального диагноза с шизофренией. Шизофреноподобные состояния при РС отличаются от истинной шизофрении отсутствием семейного анамнеза и психопатологических отклонений до развития РС, а также малой эффективностью нейролептической терапии. В отечественной литературе имеется описание 26-летней пациентки с вторично-прогредиентным вариантом течения РС и психопродуктивной симптоматикой, развившейся в фазу обострения заболевания. По заключению психиатра имело место острое шизоформное психотическое расстройство с бредовыми идеями величия и преследования. В ряде случаев отмечается связь возникновения шизофреноподобных психозов с появлением новых массивных очагов демиелинизации в обоих полушариях. Однако, как полагают некоторые авторы, в этих случаях новая волна воспаления лишь выявляет предрасположенность к психическим расстройствам.

Замечено, что психотические расстройства у больных РС возникают в более позднем возрасте по сравнению с нарушениями психики, развивающимися у больных без органического заболевания головного мозга. В случаях, когда психотические нарушения, возможно, являются проявлениями РС, МРТ, как правило, обнаруживает большой общий объем очагов, большинство из которых располагается в височной доле и перивентрику-

лярно у височных рогов боковых желудочков. Отмечена также связь развития острых психозов с образованием новых массивных очагов демиелинизации в теменных и височных областях или в области гиппокампа. Однако, как уже отмечалось, весьма вероятно, что появление психотических расстройств больше связано с активностью воспалительного процесса, чем с локализацией очагов демиелинизации. Таким образом, патофизиологическая основа развития психических нарушений при РС неясна. Возможно, в этом играет роль прерывание височно-лимбических связей вследствие острой демиелинизации. Впрочем, с уверенностью сказать, что в этих случаях исключен эндогенный процесс, невозможно.

Некоторые авторы полагают, что, если психоз является проявлением обострения РС, его следует лечить, как и любую экзацербацию заболевания, кортикостероидами. Однако существует и мнение о том, что в случае развития психотической симптоматики у больных РС следует применять только нейролептики, так как сама кортикостероидная терапия может иногда вызывать психозы. Особенно это относится к больным, имевшим ранее депрессию или семейный анамнез депрессивных расстройств, а также к алкоголикам. Тот факт, что на фоне применения кортикостероидов у части больных РС без отягощающих анамнестических данных развивается гипоманиакальное состояние, может свидетельствовать о наличии в этих случаях определенной предрасположенности при РС к развитию биполярных нарушений.

Таким образом, в настоящее время не представляется возможным выделение каких-либо четких критериев, позволяющих определить генез психотических нарушений при РС. Появление психических расстройств на любом этапе заболевания диктует необходимость тщательного анализа клинической картины болезни, подробного сбора анамнеза (в том числе и выяснение семейного анамнеза) и выяснения преморбидных особенностей личности пациента [5, 9, 16, 20, 22, 27, 29, 30, 32, 36, 43, 49, 56, 74].

Когнитивные расстройства

30 лет назад считалось, что когнитивные нарушения присутствуют только у 3% больных РС, и этим расстройствам не уделялось должного внимания. Как полагали ранее, лишь корковое повреждение приводит к расстройству когнитивных функций, а так как патологические изменения в коре при этом заболевании головного мозга минимальны, нарушение познавательных процессов при РС возникает исключительно редко. Действительно, нарушения специфических корковых функций – апраксия, афазия, агнозия – при РС встречаются редко, и их наличие заставляет сомневаться в правильности диагностики РС. Однако в последние годы нейропсихологические аспекты РС стали активно изучаться, и оказалось, что когнитивные нарушения при РС весьма часты (встречаются в 54–65% случаев) и разнообразны. Примерно у половины больных уже на стадии КИС и в начале достоверного РС при нейропсихологическом тестировании можно выявить когнитивные расстройства. Проведение нейропсихологического тестирования еще до установления диагноза достоверного РС показывает, что только 6% обследованных больных полностью выполняют задания, 54% – плохо выполняют 1 или 2 теста, а 40% – 3 теста и более. Причем сами пациенты никаких жалоб не предъявляют либо отмечают лишь повышенную «умственную утомляемость». Но уже через 3 года болезни 20% пациентов имеют значительные нарушения в когнитивной сфере, заметные им самим. Возможна и обратная ситуация, когда субъективные жалобы на такие когнитивные нарушения, как память и внимание, не подтверждаются при объективном нейропсихологическом обследовании. В таких случаях предъявляемые пациентами нарушения являются следствием имеющихся депрессии или утомляемости.

Предсказать на основании клинических данных, возникнут ли и на какой стадии болезни у конкретного больного когнитивные нарушения, в настоящее время не представляется возможным. Однако нельзя исключить, что предикторами их появления служат большая общая площадь очагов на МРТ (при общей площади очагов, превышающей 30 см^2, вероятность развития когнитивных нарушений очень высока), уменьшение в размерах мозолистого тела и увеличение желудочков.

Иногда когнитивные расстройства при РС достигают степени деменции, схожей по своему характеру с лобно-подкорковой. Деменция при РС обычно не достигает такой степени выраженности, как при других заболеваниях, например при хорее Гентингтона или болезни Альцгеймера. Выраженная деменция у больных РС обычно развивается лишь при длительном тяжелом течении болезни. Таким образом, при развитии деменции или клинически значимых умеренных когнитивных расстройствах в молодом возрасте необходимо помнить о РС, как об одной из возможных их причин.

С учетом того, что, как оказалось, при РС страдает не только белое, но и серое вещество головного мозга, в настоящее время обсуждаются вопросы «за» и «против» рассмотрения когнитивных нарушений при этом заболевании как сугубо «субкортикальной» деменции. Когнитивные нарушения при РС связывают с распространением процесса на белое вещество лобных и височных долей головного мозга, мозолистое тело с нарушением интра- и интерполушарных связей в результате гибели аксонов с последующей валлеровской дегенерацией их, а также со вторичной корковой атрофией. Эти расстройства в определенной мере соответствуют степени выраженности поражения мозга – числу и объему очагов на МРТ, размерам боковых и III желудочков, размеру мозолистого тела и атрофии мозга. Но поскольку когнитивные нарушения могут выявляться и на ранней стадии заболевания, когда распространенность морфологических изменений еще невелика, они, вероятно, связаны не только с демиелинизацией и атрофией головного мозга, но и с изменениями в «нормально выглядящем» белом и сером веществе головного мозга. Ранее полагали, что при ППРС когнитивные нарушения встречаются значительно реже, чем при РРС и ВПРС, так как очаговых изменений в головном мозге при этой форме РС, как правило, немного, и клиника определяется, в основном, поражением спинного мозга. Однако в не-

давних исследованиях показано, что при ППРС нарушение когнитивных функций определяется примерно у 1/3 пациентов, что может быть связано с активным нейродегенеративным процессом при этой форме РС.

По мнению ряда авторов, когнитивные расстройства нарастают в период обострения болезни, вне зависимости от локализации демиелинизирующего процесса, и выраженность их коррелирует с текущим или недавним обострением, т.е. с активностью процесса, а не со степенью инвалидизации. Другие исследователи полагают, что когнитивные нарушения постоянно прогрессируют, не имея, как основные проявления заболевания, ремиттирующего характера, и становятся более разнообразными. Методами функциональной МРТ показано, что у больных с легкими когнитивными расстройствами выполнение определенных задач обеспечивается дополнительной функциональной интеграцией лобных и теменных ассоциативных зон. В дальнейшем эти компенсаторные механизмы истощаются. Современные нейровизуализационные методики выявляют связь когнитивных нарушений с изменением мозгового кровотока и нарушением метаболизма головного мозга. В частности, методом позитронно-эмиссионной томографии у больных РС с тяжелыми когнитивными расстройствами показано выраженное снижение кровотока в белом веществе головного мозга, а также в коре нижней височной извилины, затылочной доли, островка и угловой извилине, а также нарушение утилизации мозгом кислорода.

Приводим собственное наблюдение.

Больная С., 26 лет. Из анамнеза заболевания известно, что с 22 лет ежегодно в осенне-весенний период возникали стереотипные обострения в виде двоения, пошатывания при ходьбе, выраженной астении, продолжающиеся в течение 3–4 нед. По этому поводу наблюдалась у невролога с диагнозом «вегетососудистая дистония» и получала сосудисто-метаболическую терапию. В 2001 г. пациентка уехала на работу в качестве секретаря-машинистки за границу, где не смогла справляться с предложенным объемом работы из-за быстрой утомляемости. Тогда же сотрудники заметили шаткость и неустойчивость ее походки. Сама больная на это внимания не обращала. В феврале 2002 г. по настоянию администрации она прошла медицинское освидетельствование с выполнением МРТ головного мозга и проведением исследования вызванных потенциалов головного мозга, после чего ей был поставлен диагноз рассеянного склероза. От срочной госпитализации больная отказалась и вернулась в Москву. Оставаясь дома, была пассивна, вяла, подолгу сидела, как казалось матери, с задумчивым видом. В мае 2002 г. проконсультирована псхиатром, и был поставлен диагноз «шизотипическое расстройство». Назначенные неулептил и сонапакс не привели к улучшению состояния. В октябре 2002 г. состояние ухудшилось – вновь появилось двоение, нарушение походки, и больная была госпитализирована в клинику. При поступлении жаловалась лишь на нарушение зрения, говоря, что «это мешает». Других жалоб даже при активном расспрашивании не предъявляла – «руки-ноги не беспокоят». Сбор анамнеза затруднен, пациентка путается в последовательности событий, часто говорит, что «уже не помнит, как все было». На вопросы отвечает односложно, не задумываясь, сама инициативы в беседе не проявляет.

Со слов матери известно, что в раннем возрасте отмечалась гиперактивность, по поводу которой назначался сонапакс. В школе училась хорошо. Особых увлечений не было. Испытывала сложности в общении со сверстницами, обычно в компаниях она оказывалась «лишней», хотя сама пациентка говорит, что у нее было много друзей. На службе в дружеские отношения с коллегами-сверстницами не вступала, не находя с ними общего языка. Отсутствовали юношеские увлечения противоположным полом. Отец пациентки по характеру замкнутый, ранимый человек. У него отмечались два эпизода тяжелой депрессии, которые были связаны с потерей работы (причины утраты работы не сообщаются).

При осмотре отмечается насильственный смех. За молоточком глазами не следит, однако непроизвольно смотрит по сторонам, что было расценено как апраксия взора. Межъядерная офтальмоплегия в виде монокулярного нистагма и диссоциации при движении глазных яблок. Отмечается легкая дисфагия при проглатывании жидкости, рефлексов орального автоматизма не выявлено, глоточный рефлекс живой. Речь скандированная, легкая неуверенность при выполнении координаторных проб, положительные пробы на дисметрию, дисдиадохокинез и асинергию Бабинского. Объем активных и пассивных движений, мышечный тонус и сила не изменены. Глубокие рефлексы равномерно оживлены, клонусы стоп, патологических стопных симптомов нет. Чувствительных нарушений нет. Тазовые расстройства в виде императивных позывов к мочеиспусканию и затруднений при мочеиспускании (детрузорно-сфинктерная диссинергия). Походка напоминает атактическую – при ходьбе пациентка неустойчива, совершает резкие отклонения в стороны, однако площадь опоры не увеличена.

Во время нахождения в отделении не соблюдает дистанцию в беседе с врачом, спрашивает, нет ли у него сигарет, не может ли врач дать ей денег на сигареты, «а то негде взять». Просит сигареты по всем отделениям клиники у персонала и больных. В палате берет без разрешения чужие вещи, на сделанное замечание отвечает, что «все в палате общее».

На МРТ головного мозга в режиме Т2 выявляются множественные гиперинтенсивные очаги, расположенные перивентрикулярно, в мозолистом теле, семиовальном центре, стволе мозга. При контрастировании в режиме Т1 выявляются несколько свежих очагов, расположенных у заднего рога бокового желудочка справа, в лобно-теменных отделах слева и в мозолистом теле.

При нейропсихологическом обследовании выявляются нарушения во всех сферах когнитивной деятельности: ошибки при воспроизведении текущих и прошлых общественно-значимых событий, трудности усвоения двигательной программы, отчетливая инертность серийной организации движений, что свидетельствует о дисфункции лобных долей головного мозга.

Проконсультирована психиатром: ведущим в состоянии пациентки является тяжелый психоорганический синдром в форме деменции лобного типа. Данных о шизофрении в настоящее время нет.

Больной проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, на фоне которой отмечалась положительная динамика как неврологических, так и психических расстройств: регрессировали глазодвигательные нарушения, исчезла дисфагия, восстановились координация и тазовые функции; поведение адекватное – просит извинения за то, «что брала чужое».

В данном случае явные когнитивные нарушения у пациентки возникли на фоне яркого обострения РС, сопровождавшегося наличием активных, кон-

трастируемых в режиме Т1 очагов на МРТ. Общий объем очагов демиелинизации при МРТ также был достаточно велик. Таким образом, массивный демиелинизирующий процесс в головном мозге, в том числе и в передних отделах мозга, привел к развитию у пациентки синдрома лобной деменции, регрессировавшей на фоне кортикостероидной пульс-терапии. Однако обращают на себя внимание некоторые исходные особенности личности больной, а также имевшие место эпизоды тяжелой депрессии у ее отца. Таким образом, не исключено, что когнитивные расстройства пациентки были обусловлены не только обострением демиелинизирующего процесса, но и ее преморбидными особенностями личности, возможно, наследственно предопределенными.

В недавних исследованиях показана связь когнитивных нарушений при РС с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Ранее было установлено, что ГГЦ является фактором риска развития деменции при болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваниях. Связь между ГГЦ и когнитивными нарушениями при РС не зависит от возраста, типа течения РС и степени инвалидизации, что предполагает прямую зависимость когнитивных расстройств от ГГЦ. ГГЦ может приводить к развитию «немых» подкорковых лакунарных инфарктов, увеличивая площадь пораженного белого вещества при РС. С другой стороны, предполагается, что ГГЦ может вызывать когнитивные нарушения путем прямого нейротоксического воздействия. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Одним из наиболее частых когнитивных дефектов при РС является нарушение памяти. В одном из исследований показано, что у 30% пациентов имеются грубые расстройства памяти, у 30% – умеренные, и только у 40% больных нарушения памяти выражены в легкой степени или отсутствуют. Нейропсихологическое обследование обнаруживает затруднения при немедленном и отсроченном повторении материала, предъявленного на слух и визуально. Описано нарушение и семантической памяти. Типичными для пациентов с РС когнитивными расстройствами являются также нарушение внимания, формирования концепций, абстрактного мышления, планирования, скорости обработки информации, что связано с выраженной дисфункцией коры лобных долей и лобно-подкорковыми нарушениями.

Когнитивные нарушения при РС могут быть обусловлены не только морфологическими (воспалительными и дегенеративными) изменениями головного мозга, имеющимися при этом заболевании. Утомляемость, депрессия, тревога, которые весьма часто являются симптомами этого заболевания, также могут приводить к возникновению нарушений в познавательной сфере. Кроме того, появление когнитивных расстройств может быть следствием побочных эффектов некоторых лекарственных средств, применяемых для лечения РС, например кортикостероидов.

Когнитивные нарушения требуют нейропсихологической диагностики и соответствующей реабилитации, так как даже негрубые расстройства в этой сфере могут оказывать существенное влияние на различные сферы повседневной жизни – работу, социальные контакты, семейные взаимоотношения, вождение автомобиля и т. д. Дефицит когнитивных функций

может также негативно влиять на соблюдение больными определенного режима лечения, что особенно необходимо учитывать при назначении иммуномодулирующей терапии, требующей постоянного режима применения. Пациенты часто недооценивают свои когнитивные дефекты или, напротив, считают их более грубыми, чем это есть в реальности, что может быть обусловлено имеющейся депрессией. В этой связи понятно, что рутинное неврологическое обследование больных РС должно быть дополнено батареей кратких нейропсихологических тестов, доступных каждому неврологу, хотя они и не могут заменить собой полноценное нейропсихологическое обследование. Существует опросник, который заполняют сами пациенты – MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire – нейропсихологический опросник для пациентов с РС), дающий информацию о когнитивном статусе (см. Приложения). Более тщательно проверять когнитивные функции с участием нейропсихолога необходимо, если сами пациенты или их родственники замечают нарушения в этой сфере, а также в случаях обнаружения на МРТ большой площади очагов демиелинизации и/или атрофии мозолистого тела, а также диффузной атрофии; при наличии лобной симптоматики; при прогрессировании заболевания; наличии депрессии, резистентной к терапии; выраженной утомляемости [1, 10–15, 19, 22–25, 28–30, 48, 63, 64, 66, 70, 75].

2.10. Утомляемость

Утомляемость является одним из основных проявлений РС, встречаясь в 75–92% случаев, а 55–75% больных считают ее одним из главных симптомов заболевания. Утомляемость при РС отличается от обычной усталости у здоровых людей – она неадекватна физической нагрузке, нарушает обычную дневную активность и является инвалидизирующим фактором даже при отсутствии выраженных очаговых симптомов. Этот симптом часто недооценивается как врачами, так и окружающими больного людьми, и нередко принимается за «каприз» или проявление «невроза». Больные описывают утомляемость как чувство усталости, потерю энергии, чувство истощения, сравнивают эти ощущения с гриппоподобным состоянием.

В настоящее время принято следующее определение утомляемости при РС: *субъективное ощущение отсутствия/недостатка физической и/или умственной энергии, которое, по мнению самого пациента или ухаживающих за ним лиц, препятствует выполнению обычных или желаемых действий.* Утомляемость может колебаться в зависимости от выполняемой физической нагрузки, наличия инфекционного процесса, температуры окружающей среды и тела. Выделяют 2 вида утомляемости: острую и хроническую. Острую утомляемость определяют как впервые возникшее ощущение утомляемости на протяжении последних 6 недель, которое оказывает влияние на дееспособность и качество жизни.

Утомляемость при РС может проявляться в отдельных мышечных группах, восстанавливаясь после отдыха (что напоминает миастению), а также быть общей. Характерным для утомляемости при РС является то, что она в большей степени уменьшается после отдыха в состоянии бодрствования, нежели после сна. Утомляемость не имеет абсолютной связи с мышечной слабостью, и в их основе лежат разные патофизиологические механизмы, хотя утомляемость все же больше выражена у больных с поражением пирамидных путей.

Утомляемость при РС не связана с возрастом. Она может усугубляться при наличии других симптомов РС – болей, нарушений сна. Отмечена значительная корреляция утомляемости с депрессией. Нарастание утомляемости нередко происходит параллельно с увеличением выраженности депрессии, что позволяет предположить сходные патогенетические механизмы в развитии обоих синдромов. Но все же утомляемость является самостоятельным симптомом. Почти все больные РС с утомляемостью отмечают значительное ее усугубление в жару и после принятия горячей ванны или душа, тогда как холод приносит облегчение. Такой зависимости от температурных воздействий не наблюдается при системной красной волчанке и лаймской болезни, где этот симптом также нередок. Часто больные отмечают, что утомляемость усугубляется курением. Некоторые авторы считают, что даже когнитивные нарушения, встречающиеся у больных РС, являются симптомами «психической утомляемости».

Генез развития утомляемости остается не до конца понятным. Существуют 3 основные гипотезы, позволяющие предполагать механизмы развития этого синдрома при РС: 1) иммунная, предполагающая, что в основе утомляемости лежат иммунологические изменения; 2) нейрофункциональная, связывающая утомляемость с нарушением функциональной активности в различных отделах ЦНС в результате демиелинизации и аксонального повреждения; 3) нейроэндокринная, рассматривающая этот симптом как следствие нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Роль иммунных нарушений в патогенезе утомляемости при РС подтверждается тем, что она является частым симптомом других аутоиммунных заболеваний (например системной красной волчанки) и основным проявлением синдрома хронической усталости. Однако в многочисленных исследованиях, пытающихся выявить связь утомляемости с различными иммунологическими параметрами, однозначных результатов получено не было.

Сторонники нейрофункциональной теории полагают, что наступление быстрой усталости у больных РС связано с нарушением стриато-таламо-кортикальных связей. Причиной функциональных нарушений является дисфункция нейронов в результате демиелинизации нервных волокон и аксонального повреждения. Демиелинизация вызывает удлинение рефрактерного периода – времени, которое требуется проводнику для восстановления способности к повторной деполяризации. Это нарушает способность нервных волокон проводить серии импульсов высокой частоты. У больных с выраженной утомляемостью при выполнении движений в большей степени вовлекаются дополнительные моторные зоны коры, чем у пациентов без этого симптома. Аналогичным образом объясняется и ухудшение зрения у больных с ретробульбарным невритом при ярком свете: для передачи яркого изображения необходимо образование быстрых серий импульсов, передаваемых по зрительным нервам. Роль диффузного аксонального повреждения предполагается на основании данных, полученных при МР-спектроскопии: у больных с выраженной утомляемостью в большей степени снижена концентрация основного аксонального и нейронального маркера – N-ацетиласпартата. Возможно также, что утомляемость возникает вследствие измененного метаболизма, в частности, из-за снижения потребления глюкозы мозгом, что подтверждается данными позитронно-эмиссионной томографии: у пациентов с выраженной утомляемостью метаболизм глюкозы снижен в коре лобных долей и базальных ганглиях примерно на 20%.

Не исключена роль и периферических механизмов в развитии утомляемости при РС. На фоне мышечной утомляемости отмечается увеличение времени релаксации мышцы, что предположительно отражает снижение скорости выработки кальциевой АТФазы и, следовательно, нарушение работы кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума.

Имеются основания полагать, что в генезе утомляемости при РС определенную роль играют и нейроэндокринные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе, ответственной за регуляцию функций организма в условиях стресса. При РС роль стресса играет активное воспаление. Известно, что нейроны гипоталамуса имеют рецепторы к провоспалительному ИЛ-1. Предполагается, что под действием стрессорных факторов гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), под действием которого гипофиз вырабатывает повышенное количество АКТГ, воздействующего на надпочечники. В результате в кровь выбрасывается большое количество кортизола. По механизму «обратной связи» кортизол оказывает воздействие на гипоталамус, что способствует торможению дальнейшей выработки КРГ и, таким образом, происходит снижение продукции кортизола. Длительное снижение уровня кортизола приводит к развитию утомляемости. Роль гипоталамуса в развитии утомляемости при РС подтверждается терапевтической эффективностью модафинила, предположительно оказывающего действие на эту структуру.

Наиболее вероятным представляется предположение о мультифакторном генезе утомляемости при РС.

Для объективизации данного симптома существуют специальные тесты на мышечную и когнитивную утомляемость. Существуют и различные опросники, позволяющие самим пациентам оценивать ее. Так, например, FIS – Fatigue Impact Scale (шкала утомляемости) позволяет оценивать физическую и когнитивную утомляемость, а также ее психосоциальные последствия. Шкала утомляемости MS – FSS (Multiple Sclerosis – Fatigue

Severity Scale – шкала оценки утомляемости при рассеянном склерозе) специально адаптирована для больных РС (см. Приложения).

При предъявлении пациентом жалобы на утомляемость нужно определить, является ли она самостоятельным симптомом РС, развилась ли вследствие какого-либо инфекционного заболевания у больного с РС или связана с нарушениями сна, депрессией. Утомляемость может возникнуть или усилиться и при использовании некоторых препаратов – интерферонов бета, миорелаксантов, бета-адреноблокаторов, бензодиазепинов, антиконвульсантов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов для лечения нарушений мочеиспускания (детрузитол, дриптан). В случае появления или усиления утомляемости как самостоятельного симптома РС следует рассмотреть вопрос о том, не является ли она признаком обострения заболевания [4, 17, 18, 21, 25, 26, 31, 33, 38, 46, 47, 55, 62, 67, 68, 72, 73].

2.11. Пароксизмальные расстройства

Пароксизмальные расстройства при РС встречаются примерно у 20% больных. Эта цифра, очевидно, занижена, так как данные расстройства часто недооцениваются из-за их малой интенсивности. Пароксизмальные проявления при РС могут быть сенсорными, моторными и сочетанными. Чаще всего пароксизмальные расстройства появляются в развернутой стадии болезни, но иногда могут быть ее ранними признаками. Они характеризуются малой продолжительностью (обычно не более 2 мин) и большой частотой возникновения (до нескольких сотен раз в день), часто провоцируются различными «триггерными» факторами – движением, стрессом, сенсорными стимулами, гипервентиляцией и др.

Одним из наиболее часто встречающихся сенсорных пароксизмальных симптомов является *симптом Лермитта* (ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику, иррадиирующего в ноги и руки), который можно рассматривать как эквивалент симптома Тиннеля в ЦНС. В 5% случаев симптом Лермитта может быть первым проявлением РС. Он возникает при наклоне головы вперед (иногда просто при взгляде под ноги) и в стороны, а иногда и спонтанно. При шейной миелопатии симптом Лермитта, напротив, обычно вызывается разгибанием шеи.

Среди других сенсорных пароксизмальных феноменов при РС могут быть зуд, боли и парестезии (см. выше).

Лицевая миокимия – почти постоянные непроизвольные мелкие сокращения мимической мускулатуры – симптом, почти патогномоничный для РС. Больные при этом часто жалуются на ощущение напряжения в половине лица, при осмотре иногда можно выявить птоз и сглаженность носогубной складки. Такая симптоматика свидетельствует о наличии очага демиелинизации в стволе головного мозга. Нужно помнить, что помимо РС лицевая миокимия может быть симптомом глиальных опухолей ствола мозга.

Относительно часто встречаются также *эпилептические припадки* (4–10%) и *неэпилептические тонические спазмы* (2–5%).

Эпилептические припадки среди больных РС значительно более обычны, чем в популяции, где их частота составляет 0,4–2%. Кроме того, если в популяции пик заболеваемости эпилепсией приходится на детский, подростковый, а затем пожилой возраст, то у больных РС судорожные припадки развиваются чаще в возрасте около 30 лет. Эпилептические припадки обычно парциальные (в 2/3 случаев), с возможной вторичной генерализацией. Возникновение эпилептических приступов при РС, как правило, обусловлено локализацией бляшек вблизи коры мозга. Другая причина может состоять в функциональной лабильности церебральных регуляторных механизмов, сопровождающей экзацербацию заболевания, что приводит к выявлению конституционально обусловленной повышенной судорожной готовности. Если эпилептические припадки являются проявлением обострения заболевания, они исчезают после купирования экзацербации обычными методами, без применения антиконвульсантов. В половине случаев, однако, эпилептические припадки при РС являются проявлением эпилепсии как отдельного сопутствующего заболевания.

Тонические спазмы длятся несколько секунд и в типичных случаях проявляются болезненным односторонним тоническим спазмом мышц руки, реже вовлекается и нога на той же стороне, еще реже мышечные спазмы бывают двусторонними. Иногда тонические спазмы провоцируются тактильным раздражением или каким-либо движением, им могут предшествовать преходящие парестезии. Этот пароксизмальный симптом может возникать при локализации очагов демиелинизации в любом участке корково-спинального пути и обусловлен дефицитом нисходящего торможения спинальных рефлексов.

При РС иногда также встречаются кратковременные эпизоды *дизартрии, акинезии, атаксии туловища и конечностей, окулярной атаксии, спазма конвергенции, миоклоний, дистонии, баллизма, хореи, катаплексии, икоты, пароксизмального недержания мочи и кала, нарушения дыхания и сердечной деятельности.*

Среди *сочетанных пароксизмальных симптомов* чаще всего встречается симптом Утгоффа, который может проявляться не только кратковременным снижением остроты зрения, но и одновременным появлением сенсомоторных нарушений, дизартрии и дисфонии [40, 54, 57–59].

2.12. Вегетативные нарушения

Вегетативные расстройства при РС возникают вследствие вовлечения в патологический процесс центральных вегетативных путей. Предположительно бляшки РС могут нарушать связи между островком, передней цингулярной и вентромедиальной префронтальной корой, центральным ядром миндалины, паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, продол-

говатым мозгом или повреждать нисходящие вегетативные пути в стволе или в спинном мозге. При целенаправленном исследовании вегетативные расстройства выявляются примерно у 80% больных. Чаще вегетативные нарушения наблюдаются при ППРС и в большей степени соотносятся с выраженностью атрофии спинного мозга, обусловленной нейродегенеративными процессами в нем, чем с наличием очагов демиелинизации.

Наиболее заметны тазовые и сексуальные расстройства, описанные выше. Но и другие проявления вегетативной дисфункции могут представлять значительные проблемы для пациентов. У больных с глубоким нижним парапарезом часто присутствует симптом холодных или горячих ног. При этом отмечается изменение кожной окраски (бледность или гиперемия) и температуры (понижение или повышение) стоп. Вероятно, и отеки на ногах, нередко отмечаемые у лежачих больных, связаны не только с обездвиженностью, но и с нарушением вегетативной иннервации сосудов.

Нередко у пациентов с РС при наличии очагов в стволе мозге отмечается постоянная умеренная гипотермия, при этом даже во время инфекционных заболеваний температура тела не поднимается выше 37°С.

Примерно у 50% пациентов имеются ортостатическое головокружение и ортостатическая артериальная гипотония, обусловленные нарушением симпатической вазоконстрикции. Однако ортостатические обмороки редки.

Почти у 40% больных РС имеются нарушения потоотделения. Демиелинизация центральных терморегулирующих путей, исходящих из гипоталамуса, может приводить к региональному или глобальному ангидрозу, особенно при большой площади очагов демиелинизации в стволе мозга. Выраженность нарушения потоотделения в ногах коррелирует со слабостью в них, нарушениями чувствительности и мочеиспускания. Это предполагает связь вегетативных расстройств со значительной степенью повреждения спинного мозга.

Во время обострений РС, при локализации очагов в стволе мозга, могут развиваться сердечные аритмии. Субклинические же проявления сердечно-сосудистой дисфункции (например изменение интервала *R–R* на ЭКГ) описываются достаточно часто (10–50%).

В настоящее время изучается влияние вегетативной дисрегуляции на утомляемость [35, 37, 39, 51–53, 65, 69].

2.13. Нарушения сна, уровня сознания и бодрствования

Нарушения сна встречаются у 40% больных РС. Часть из них испытывает трудности засыпания в связи с болезненными тоническими спазмами или синдромом беспокойных ног. Синдром беспокойных ног проявляется ощущением «ползания мурашек», покалывания, жжения, «шевеления под кожей» и т.д. Оно возникает в бедрах, голенях и стопах и вызывает необходимость двигать ногами. Расстройства сна могут быть также

обусловлены депрессией или медикаментозной терапией (кортикостероиды, амантадин). Кроме того, больных могут беспокоить частые пробуждения, обусловленные никтурией. Инсомния в свою очередь может усугублять депрессию и утомляемость. Изредка при РС наблюдается повышенная дневная сонливость. В целом нарушения сна приводят к снижению качества жизни и должны корригироваться, поэтому у пациентов обязательно нужно выяснять вопрос о качестве их ночного сна.

Нарушение бодрствования и уровня сознания, чаще в форме сомноленции или оглушения, встречается при РС редко – при острой экзацербации заболевания, протекающей с поражением ствола мозга или с острой массивной церебральной демиелинизацией, сопровождающейся значительным перифокальным отеком. Нарушение сознания при РС всегда сопровождается грубым очаговым неврологическим дефектом [40, 54, 57–59].

Литература

1. *Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др.* Когнитивные и эмоционально-личностные нарушения при рассеянном склерозе / В кн.: «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. – М.: Миклош, 2004. – С. 199–216.
2. *Вейс Г.* Головокружение / В кн.: «Неврология». Под ред. М.Самюэльса. – М.: Практика, 1997. – С. 90–120.
3. *Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз. – М.: Нефть и газ, 1997. – 435 с.
4. *Елагина И.А., Шмидт Т.Е.* Утомляемость при рассеянном склерозе // Неврол. журн. – 2008. – Т. 13, №1. – С. 37–45.
5. *Менделевич В.Д., Чумакова Н.Н., Басанов С.В.* Случай шизофреноподобного психоза при рассеянном склерозе или казуистическое сочетание двух болезней // Журн. неврол. и психиатр. – 1990. – №1. – С. 58–60.
6. *Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А.* Головокружение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 152 с.
7. *Полушкина Н.Р., Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Случай сочетания постинсультного полуторного синдрома, отставленной дистонии и центральной боли // Неврол. журн. – 1997. – №3. – С. 29–34.
8. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А.Завалишина, В.И.Головкина. – М., 2000. – 636 с.
9. *Хондкариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М.* Рассеянный склероз. – М.: Медицина, 1987. – 205 с.
10. *Шмидт Т.Е.* Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе // Журн. невропатол. и психиатр. – 2005. – №3. – С. 34–41.
11. *Achiron A., Barak Y.* Cognitive impairment in probable MS // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2003. – Vol. 74. – P. 443–446.
12. *Aladjem Z., Kerzman S., Katz T.* Cognitive impairment in MS: association with clinical parameters // Multiple Sclerosis. – 2003. – P. 136.
13. *Amato M., Zipoli V.* Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence // Int. MS J. – 2003. – Vol. 10. – P. 73–83.

14. *Bakshi R., Shaikh Z., Miletich R. et al.* Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability // Multiple Sclerosis. – 2000. – Vol. 6 (Suppl. 3). – P. 181–185.
15. *Barak Y., Achiron A.* Effect of interferon beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis // Eur. Neurol. – 2002. – Vol. 47. – P. 11–14.
16. *Beer S., Kesselring J.* Die Multiple Sklerose Kanton Bern Fortschr // Neurol. Psychiat. – 1998. – Vol. 56. – P. 390–397.
17. *Bergamischi R., Romani V., Versino M.* Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis // Funct. Neurol. – 1997, №12. – P. 247–251.
18. *Bertolone K., Coyle P., Krupp L. et al.* Cytokine correlates of fatigue in MS // Neurol. – 1993. – Vol. 43. – P. A356.
19. *Blinkenberg M., Rune K., Jensen C. et al.* Critical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in multiple sclerosis // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. 558–564.
20. *Borio R., Dalmotto M., Duca S. et al.* Schizophrenia and multiple sclerosis // Minerva Psychiatr. – 1992. – Vol. 33, №2. – P. 147–151.
21. *Buchwald D., Wener M., Pearlman T., Kith P.* Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 24. – P. 372–376.
22. *Calabrese P.* Neuropsychology of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 1). – P. I/10–I/15.
23. *Calabrese M., Rinaldi F., Rocca M. et al.* Cognitive impairment, but not fatigue and depression, is associated with high lesion load in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S26, 75.
24. *Camp S., Stevenson V., Thompson A. et al.* Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates // Brain. – 1999. – Vol. 122. – P. 1341–1348.
25. *Caruso L., LaRocca N., Foley F.* Exertional fatigue fails to affect cognitive function in multiple sclerosis // J. Clin. Exp. Neuropsychol. – 1991. – №13. – P. 74.
26. *Cohen R., Fisher M.* Amantadine treatment of fatigue associated with MS // Arch. Neurol. – 1989. – Vol. 46. – P. 676–680.
27. *Diaz-Olavarrieta C., Cumming J., Velazquez J. et al.* Neuropsychiatric manifestation of multiple sclerosis // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1999. – Vol. 11. – P. 51–57.
28. *Edwards S., Liu C., Blumhardt L.* Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. – 2001. – Vol. 104. – P. 214–223.
29. *Feinstein A., Kartsounis L., Miller D. et al.* Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis followed up: a cognitive, psychiatric and MRI study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol. 55. – P. 869–876.
30. *Feinstein A.* The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. – Cambridge Medicine, 2007. – 263 p.
31. *Filippi M., Rocca M., Colombo D. et al.* Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis // Neuroimage. – 2002. – Vol. 15. – P. 559–567.
32. *Fisher J., Priore R., Jacobs L. et al.* Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 2000. – Vol. 48. – P. 885–892.
33. *Flachnecker P., Rufer A., Bihler et al.* Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 851–853.
34. *Frohman E.M., Solomon D., Zee D.S.* Vestibular dysfunction and nystagmus in MS // Int. MS J. – 1997. – Vol. 3, №3. – P. 87–99.

35. *Frontoni M., Giubilei F.* Autonomic dysfunction in MS // Int. MS J. – 2000. – Vol. 6, №3. – P. 79–87.
36. *Garland E., Zis A.* Multiple sclerosis and affective disorders // Can. J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 36, №2. – P. 112–117.
37. *Gbadamosi J., MunchauA., Weiller C., Schafer H.* Severe heart failure in a young multiple sclerosis patient // J. Neurol. – 2003. – Vol. 250. – P. 241–242.
38. *Giovannoni G., Thompson A., Miller D., Thompson E.* Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. 676–681.
39. *Haensch C., Jorg J.* Autonomic dysfunction in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 1). – P. 1/3–1/9.
40. Handbook of multiple sclerosis / Ed. S.Cook. – NY, 2006. – 512 p.
41. *Hyam J., Aziz T., Bain P.* Post-deep brain stimulation – gradual non-stimulation dependent decrease in strength with attenuation of multiple sclerosis tremor // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 7). – P. 854–860.
42. *Jozefowicz-Korczynska M., Lukomski M., Pajor A.* Identification of internuclear ophthalmoplegia signs in multiple sclerosis patients // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 1005–1011.
43. *Kawasaki S., Nara T., Hamano et al.* A case of multiple sclerosis with recurrent episodes of psychiatric symptoms // No. To. Hattatsu. – 2001. – Vol. 33. – P. 49–52.
44. *Koch M., Mostert J., Heersema D., De Keyser J.* Tremor in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254. – P. 133–145.
45. *Kolappan M., Henderson A., Jenkins Th. et al.* Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256. – P. 305–319.
46. *Krupp L.* Fatigue in multiple sclerosis // Int. MS J. – 1996. – Vol. 3, №1. – P. 9–17.
47. *Krupp L., Elkins L.* Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 934–939.
48. *Langdon D.* Broadeniong the focus on patient outcome: cognition // Cl. Trends in Neurol. – 2005. – №1. – P. 8–10.
49. *Lyoo I., Seol H., Byun P., Renshaw P.* Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance imaging study // J. Neuropsychiatry Clin. Neirosci. – 1996. – Vol. 8, №1. – P. 54.
50. *McDonald E.* Tertiary causes of sexual problems // MS in focus. – 2005. – Vol. 6. – P. 1517.
51. *Merkelbach S., Dillmen U., Kolmel C. et al.* Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2001. – №7. – P. 320–326.
52. *Merkelbach S., Haensch C., Hemmer B. et al.* Multiple sclerosis and the autonomic nervous system // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 1). – P. I/21–I/25.
53. *Merkelbach S., Dillmen U., Kolmel C. et al.* Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2001. – №7. – P. 320–326.
54. *Miller A., Lublin F., Coyle P.* Multiple sclerosis in clinical practice. – Martin Dunitz Ltd., 2003. – 224 p.
55. *Mohr D., Hart S., Goldberg A.* Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis // Psychosom. Med. – 2003. – Vol. 65. – P. 542–547.
56. Mood changes in people with MS. – MS Forum, Rome, 1995. – P. 2–8.
57. Multiple sclerosis / J.Kesselring (Ed.). – Cambridge, 1997. – 214 p.
58. Multiple sclerosis. Clinical challenges and controversies / A.J.Thompson, Ch.Polman, R.Hohlfeld (Eds). – London, 1997. – 539 p.

59. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
60. *Nilson P., Larsson E.-M., Maly-Sundgren P. et al.* Predicting the outcome of optic neuritis. Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252. – P. 396–402.
61. *Prosiegel M., Schelling A., Wagner-Sonntag E.* Dysphagia and multiple sclerosis // Int. MS J. – 2004. – Vol. 11. – P. 22–31.
62. *Rocca M., Gatti R., Agosta F. et al.* Influence of task complexity during coordinated hand and foot movements in MS patients with and without fatigue // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256. – P. 470–482.
63. *Rovaris M., Filippi M., Minicucci L. et al.* Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis // AJNR. – 2002. – Vol. 21. – P. 402–408.
64. *Russo C., Morabito F., Luise F. et al.* Hyperhomocysteiemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 64–69.
65. *Saari A., Tolonen U., Paako E. et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion in MS // Clin. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 115. – P. 1473–1478.
66. *Schulz D., Kopp B., Kunkel A., Faiss J.* Cognition in the early stage of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253. – P. 1002–1010.
67. *Schwid S., Covington M., Segal B., Goodman A.* Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions // J. Rehab. Res. Development. – 2002. – Vol. 39. – P. 211–221.
68. *Schwid S., Goodman A., Scheid E.* Subjective fatigue is associated with impaired central motor conduction in MS patients, but motor fatigue is not // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. A56.
69. *Seze J., Stoikovic T., Gauvrit J.-I. et al.* Autonomic dysfunction in multiple sclerosis, cervical cord atrophy correlates // J. Neurol. – 2001. – Vol. 248. – P. 297–303.
70. *Siepman T., Janssens A., Koning I. et al.* The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 910–916.
71. *Solaro C., Lunardi G., Mancardi G.* Pain and MS // Int. MS J. – 2003. – Vol. 10. – P. 14–19.
72. *Tellez N., Rio J., Tintore M. et al.* Fatigue in multiple sclerosis persist over time // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253. – P. 1466–1470.
73. *Thickbroom G., Sacco P., Faulkner D. et al.* Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the low limb in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 1001–1005.
74. *Zarranz I., Antiguedad A., Barcena J.* Psychotic crisis symptomatic of an outbreak of multiple sclerosis // Neurologia. – 1995. – Vol. 10, №5. – P. 205–208.
75. *Zivadinov R., Sepcic J., Nasuelli D. et al.* A longituidinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2001. – Vol. 70. – P. 773–780.

Глава 3. ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика РС, особенно на начальных стадиях заболевания, не всегда проста.

Безусловно, сегодня с появлением новых методов исследования врачу значительно легче поставить правильный диагноз РС, но даже современные параклинические методы не всегда позволяют быть полностью уверенным в диагностике. Точный диагноз РС ставится в среднем через 2–3 года после появления первых симптомов, а около половины больных к моменту установления диганоза больны по крайней мере 5 лет. 9–12% больных диагноз РС ставится ошибочно, и наоборот – в 4–5% случаев больным с РС вначале ставится другой диагноз. Диагностика РС традиционно основывается на клинических характеристиках и данных анамнеза, указывающих на симптомы поражения белого вещества ЦНС, «рассеянные во времени и по локализации». C.Poser и соавт. в 1983 г. предложили диагностические критерии РС, в которых заболевание рассматривалось как «достоверный» и «вероятный» РС, и каждая из данных категорий подразделялась на «клинический» и «лабораторно подтвержденный» (см. ниже) [31].

Как и при других заболеваниях, первым шагом к верному диагнозу является тщательный анализ анамнестических данных. Очень важно выяснить время первой атаки болезни и ее проявления, что в случае РС далеко не всегда просто. Первые признаки болезни могут появиться за несколько лет до того, как больной впервые обратился к врачу. Он может или забыть о них (если симптомы не причиняли значительных неудобств – например преходящие парестезии), или не связывать бывшие проявления заболевания с настоящим состоянием (например, учащенные или императивные позывы на мочеиспускание в прошлом связывались с инфекцией мочевыводящих путей). Поэтому при сборе анамнеза необходимо целенаправленно задавать пациенту дополнительные вопросы и побеседовать с его родственниками и близкими людьми, которые могут сообщить дополнительные данные.

Атакой (обострением) РС следует считать появление неврологической симптоматики, длящееся не менее 24 ч и затем регрессирующее (полностью или неполностью). Выраженным обострением считают экзацербацию длительностью не менее 1 мес. Следующей атакой РС счита-

ется появление тех же или иных симптомов, если между их появлением и предыдущим ухудшением состояния прошло не менее 4 нед. При меньшем периоде времени это следует считать флуктуацией симптомов данного обострения.

При клиническом обследовании больного с подозрением на РС необходимо провести тщательный полный неврологический осмотр, с тем чтобы не пропустить такие легкие признаки болезни, как небольшое снижение вибрационной чувствительности, незначительное нарушение цветовосприятия, негрубый нистагм, выпадение поверхностных брюшных рефлексов и т.д.

Усомниться в диагнозе РС и провести тщательный дифференциальный диагноз следует, если:

- при жалобах на повышенную утомляемость и мышечную слабость не выявляется объективной неврологической симптоматики;
- определяется один очаг поражения (особенно при локализации его в задней черепной ямке: опухоли и сосудистые мальформации этой локализации – самая частая причина ошибочной диагностики РС);
- спинальная симптоматика прогрессирует с самого начала заболевания у пациента моложе 35 лет без нарушения функции тазовых органов (стероидная терапия может приводить к улучшению состояния даже в случае опухолей);
- наблюдается нормальный состав ЦСЖ или, напротив, весьма значительное увеличение количества клеток;
- ведущим симптомом является боль (хотя различные болевые синдромы – не редкость при РС, основным признаком заболевания они не являются);
- имеется снижение или выпадение сухожильных рефлексов (рефлексы выпадают только на поздних стадиях РС вследствие резкого повышения мышечного тонуса).

Диагноз РС остается сомнительным, если через 5 лет после появления симптоматики, заставляющей предположить РС:

- нет глазодвигательных нарушений;
- нет чувствительных или тазовых расстройств;
- нет ремиссий у больных моложе 40 лет;
- нет «многоочаговости» симптоматики [30].

3.1. Нейровизуализационные методы обследования

Внедрение в клиническую практику нейровизуализационных методов исследования – самое большое достижение в диагностике РС за последние годы. Наиболее чувствительным методом является МРТ, которая в 10 раз эффективнее КТ для выявления очагов РС. Чувствительность МРТ при РС оценивается в 95–99% и таким образом, отсутствие изменений на МРТ головного и спинного мозга почти наверняка исключает диагноз РС. Наибо-

лее распространенный метод нейровизуализации при РС – проведение МРТ в режиме Т2.

Очаги демиелинизации, определяемые в Т2-режиме как гиперинтенсивные, обнаруживаются в 95% случаев достоверного РС. Если же МРТ выявляет наличие очагов у больных с «вероятным РС» (в случае клинически изолированного синдрома) то в 65% случаев они являются предикторами развития достоверного РС в течение 5 лет. Размер типичных для РС очагов обычно 3 мм и более. Эти очаги можно обнаружить перивентрикулярно, в мозолистом теле (с характерным по форме распространением очагов из него в белое вещество – «пальцы Доусона»), в стволе мозга, мозжечке (рис. 4), спинном мозге (рис. 5) и в зрительных нервах. Выявление гиперинтенсивных очагов в нескольких зонах ЦНС в Т2-режиме отражает «рассеянность процесса в пространстве» (см. рис. 6, 7). Наиболее

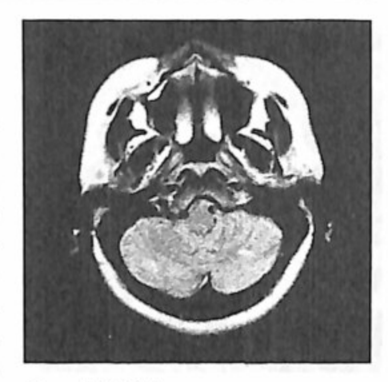


Рис. 4. МРТ мозжечка.
На МРТ в Т2-режиме видны участки повышенного сигнала в полушариях мозжечка.



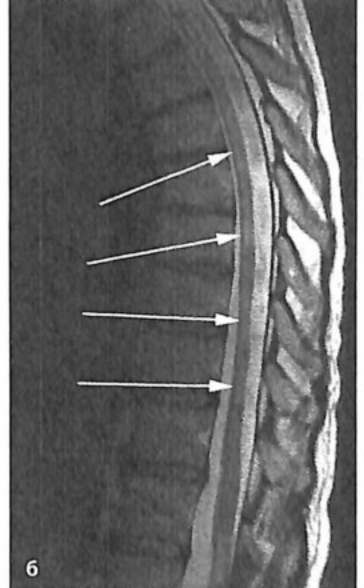


Рис. 5. МРТ спинного мозга.
На сагиттальных томограммах в режиме Т2 в веществе спинного мозга на шейном, грудном и верхнепоясничном уровнях выявляются множественные сливные участки повышенного сигнала (*стрелки*). Диаметр спинного мозга уменьшен (атрофия).



Рис. 6. МРТ головного мозга. На аксиальной томограмме видны участки повышенного сигнала, расположенные перивентрикулярно и юкстакортикально («рассеянность в пространстве»).

характерное распределение очагов РС в головном мозге при достоверном РС (по данным МРТ) представлено в таблице 1.

По данным других авторов очаги в базальных ганглиях и черной субстанции выявляются значительно чаще (в 40–50%), хотя клинические проявления поражения экстрапирамидной системы при РС достаточно редки. Очаги в спинном мозге, как правило, локализуются в шейном и грудном отделах и занимают не более 3 сегментов.

Очаги демиелинизации, как правило, овальной формы, ось их перпендикулярна коре мозга, при обострении заболевания они могут быть окружены зоной отека.

Иногда МРТ-картина РС может быть не столь «классической». К атипичным нейровизуализационным изменениям относят:

- опухолеподобные (псевдотуморозные) очаги значительных размеров, окруженные зоной перифокального отека, с масс-эффектом. В таких случаях необходим поиск других, более мелких участков демиелинизации, хотя их может и не быть (см. рис. 8);
- наличие исключительно мелких очагов (менее 6 мм);
- вовлечение передних отделов височной доли;
- дополнительные очаги в сером веществе (коре, зрительном бугре);
- очаги в спинном мозге, захватывающие более 3 сегментов;
- отсутствие очагов в мозолистом теле.

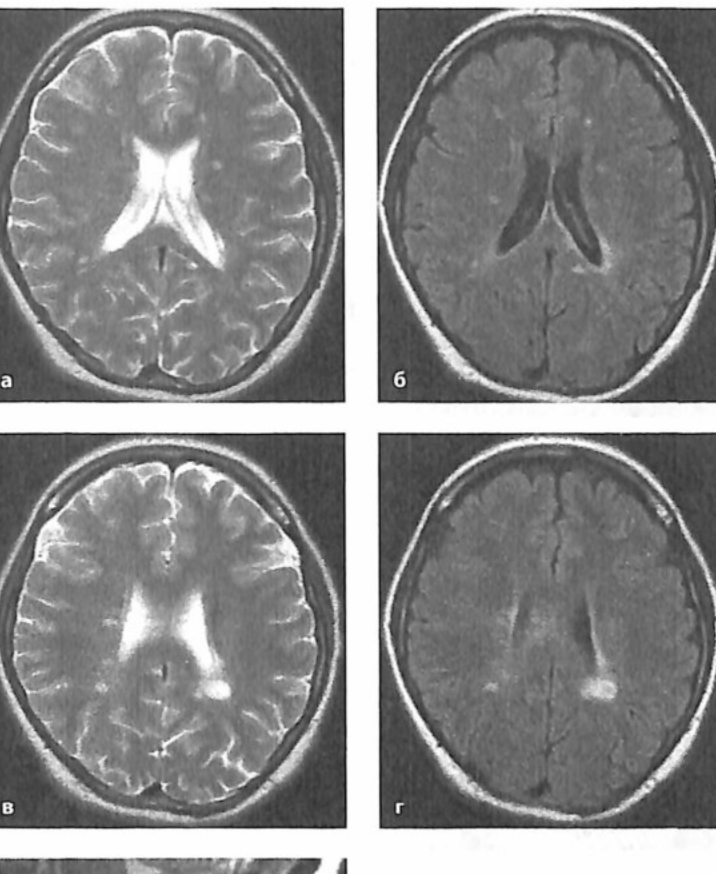
Помимо типичных гиперинтенсивных в Т2-режиме очагов обычная МРТ может обнаружить и так называемые грязные участки белого

Таблица 1

Локализация очагов РС в головном мозге

Перивентрикулярное расположение	98%
Мозолистое тело	97%
Изолированные очаги в белом веществе	93%
Мозжечок	57%
Варолиев мост	52%
Продолговатый мозг	36%
Кора больших полушарий	13%
Базальные ганглии	8%

Цит. по: J.Kesselring и соавт. (1998) [28].



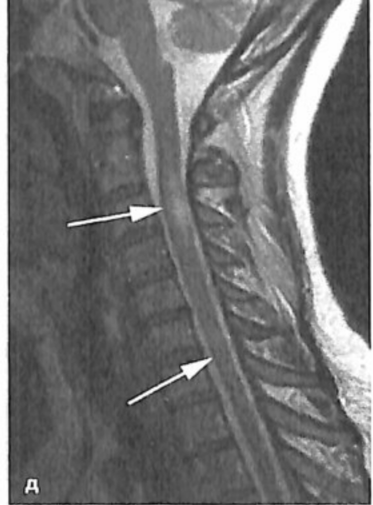
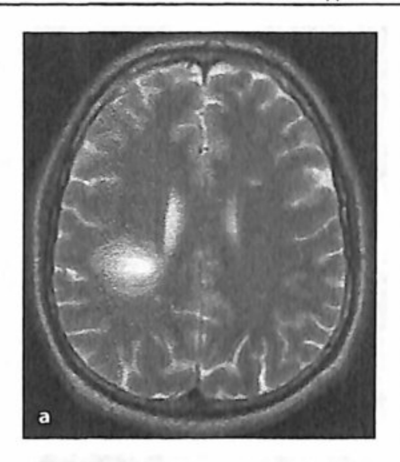
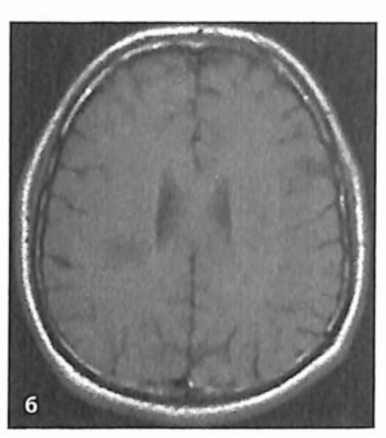


Рис. 7. МРТ головного и спинного мозга.
На сериях МР-томограмм в аксиальной проекции, режимах Т2 *(а, в)* и Т2-FLAIR *(б, г)* в глубоком и перивентрикулярном белом веществе больших полушарий с 2 сторон и в мозолистом теле выявляются множественные очаги повышенного сигнала овоидной и неправильной формы. Аналогичные по сигналу участки выявляются у того же больного в спинном мозге на шейном уровне *(д)* – «рассеянность в пространстве».





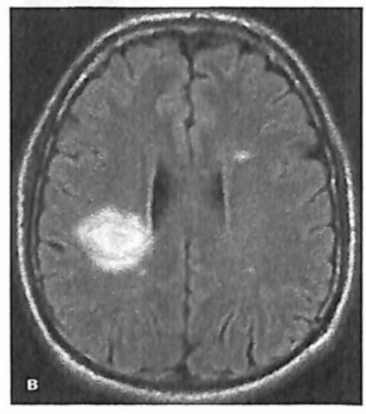


Рис. 8. Псевдотуморозный очаг при рассеянном склерозе. На МР-томограмме в аксиальной проекции выявляется крупный очаг повышенного сигнала с перифокальным отеком. Однако помимо этого выявляются другие очаги малых размеров в белом веществе обоих полушарий, без признаков отека. Их наличие помогает правильной диагностике РС.

вещества. Они так называются потому, что эти участки не очень отчетливо отличаются от окружающих зон, их плотность в Т2-режиме повышена незначительно. Чаще они расположены перивентрикулярно, и в дальнейшем в них появляются типичные очаги РС. Эти «грязные» участки представляют собой раннюю стадию формирования бляшек РС [6].

Поскольку поражение мелких сосудов белого вещества головного мозга в режиме Т2 выглядит так же, как очаги РС, и встречается гораздо более часто, ставить диагноз РС только на основании наличия очагов на МРТ в режиме Т2 нельзя.

Для подтверждения диагноза РС по МРТ используются диагностические критерии МРТ F.H.Fazekas: наличие не менее 3 очагов, 2 из которых должны быть расположены перивентрикулярно и их размер должен быть более 6 мм или 1 очаг может быть локализован субтенториально [14].

С целью еще более точной нейровизуализационной диагностики РС F.Barkhof и соавт. предложили критерии, согласно которым очаги должны соответствовать 3 из 4 условий:

1) очаг, накапливающий контраст, или 9 гиперинтенсивных очагов в Т2-режиме;
2) должен быть по крайней мере 1 субтенториальный очаг;
3) по крайней мере 1 очаг должен располагаться вблизи коры головного мозга;
4) должны быть по крайней мере 3 перивентрикулярных очага.

При этом 1 спинальный очаг может заменять 1 церебральный. Очаги должны быть более 3 мм в диаметре. Спинальные очаги не должны вызывать утолщения спинного мозга, распространяться более чем на 3 сегмента и занимать весь поперечник спинного мозга. Проведение МРТ спинного мозга рекомендуется всем пациентам с РС. В нем, в отличие от головного мозга, при отсутствии клинических признаков нарушения кровообращения не обнаруживаются неспецифические сосудистые очаги, что позволяет уточнить диагноз у пожилых больных [8, 30].

Следует отметить, что один из ведущих мировых специалистов в области нейровизуализации при РС – G.Comi – считает критерии F.Barkhof скорее «прогностическими» (указывающими на большую вероятность развития типичного достоверного РС), чем «диагностическими». Наличие 4 и более очагов РС в дебюте заболевания указывает на большую скорость прогрессирования болезни и, возможно, большую инвалидизацию в дальнейшем.

G.Comi полагает, что при использовании данных МРТ для постановки диагноза РС следует принимать во внимание скорее характеристики очагов (их размер и овальную форму), чем их количество и расположение.

Для диагноза РС, особенно на начальных стадиях заболевания, бывает необходимо проводить повторные, через 3–6 мес., МРТ-исследования.

Критериями «рассеянности во времени» очагов на МРТ являются следующие:

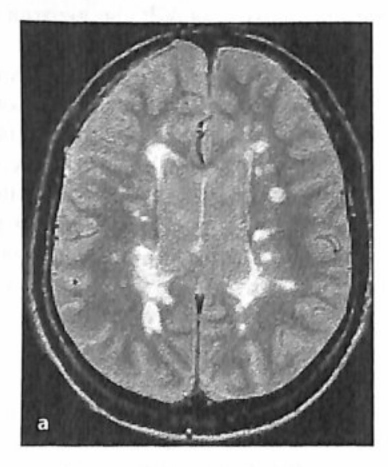
1) накопление контраста в режиме Т1 через 3 мес. или более в тех очагах, где его не отмечалось при предшествующей атаке. Если накопление контраста отсутствует, следует повторить исследование еще через 3 мес. Выявление новых очагов в Т2-режиме или накопление контраста в режиме Т1 свидетельствует о «рассеянности во времени»;
2) если первое МРТ-исследование проведено менее чем через 3 мес. после первой атаки, его следует повторить через 3 мес. или более – обнаружение очагов, накапливающих контраст в режиме Т1, или новых очагов в Т2-режиме будет свидетельствовать о «рассеянности во времени» [26].

Проведение МРТ в режиме Т1 с введением контраста (гадолиния) служит также и для определения активности процесса. Накопление контраста связано с нарушением проницаемости ГЭБ. Однако повреждение ГЭБ сохраняется также в неактивных демиелинизированных и ремиелинизированных участках мозга. При этом в активных очагах накопление контраста обычно наблюдается в виде кольца или неполного кольца (открытый участок обычно направлен к серому веществу или прилегает к нему), в неак-

тивных оно бывает неравномерным или диффузным, но не кольцеобразным. Для оценки динамики заболевания и эффективности терапии следует учитывать лишь кольцеобразные зоны накопления контраста, которое в активных очагах сохраняется в течение 4–6 нед. После этого эволюция очагов может быть различной. 2–5% очагов становятся изоинтенсивными в Т2- и Т1-режимах, т.е. невидимыми на МР-томограммах. Большая их часть (95–98%) остаются гиперинтенсивными в Т2-режиме, что может отражать продолжающееся воспаление, отек, глиоз и частичную деструкцию ткани. Около 20–40% этих постоянно существующих очагов становятся постоянно гипоинтенсивными в режиме Т1 – так называемые черные дыры – участки необратимого повреждения аксонов (рис. 9). Если у пациента обнаруживаются гиперинтенсивные очаги в Т2-режиме, а при исследовании в режиме Т1 выясняется, что лишь часть из них накапливает контраст, это свидетельствует о «рассеянности процесса во времени» (рис. 10). Накопление контраста в очагах говорит о повышенном риске клинических экзацербаций и предшествует увеличению очагов в Т2-режиме и развитию атрофии мозга в последующие 2 года.

Для увеличения информативности МРТ с контрастированием можно увеличить время между введением контраста и сканированием до 20–30 мин, усилить сигнал введением большей дозы контраста, исследовать более тонкие срезы и использовать томограф с большей силой магнитного поля. Так например, корковые очаги обычно визуализируются лишь при мощности магнитного поля в 3 Тл [18].

Очаги РС, расположенные в непосредственной близости к коре головного мозга (юкстакортикальные) и плохо определяемые с помощью



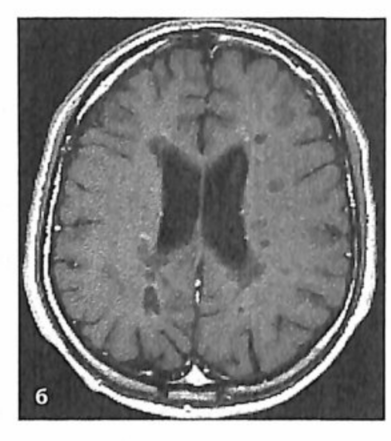
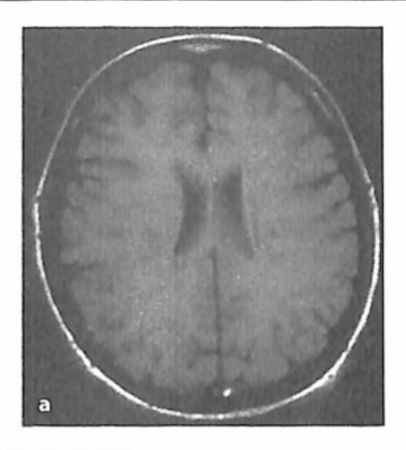


Рис. 9. Необратимое повреждение мозга – «черные дыры».
Множественные очаги повышенного сигнала на МРТ в Т2-режиме *(а)*. МРТ в Т1-режиме через 6 мес. *(б)*: большинство участков пониженной интенсивности – участки необратимого повреждения ткани мозга.



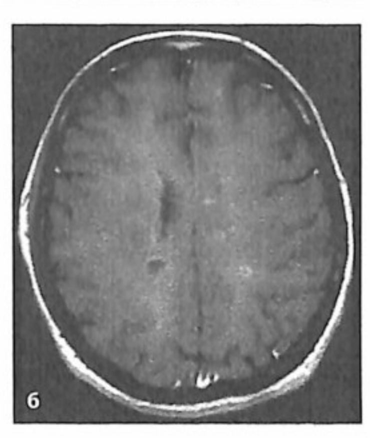


Рис. 10. На МРТ головного мозга часть очагов накапливает контраст, что подтверждает «рассеянность во времени».
На аксиальных томограммах выявляются очаги, практически невидимые в режиме Т1 *(а)*. В режиме Т1 с введением контрастного вещества видно, что часть очагов (где имеется нарушение ГЭБ) накапливает контраст *(б)*.

обычных МРТ-методик, лучше визуализируются в режиме FLAIR (FLuid-Attenuated Inversion Recovery), который позволяет в значительной степени нивелировать сигналы от ЦСЖ. Однако данный метод малопригоден для выявления очагов в задней черепной ямке и спинном мозге, что может быть связано с выраженной пульсацией ЦСЖ в этих областях, сигнал от которой невозможно уменьшить [5, 7, 29].

При РРС и ВПРС активность болезни, определяемая по МРТ, примерно в 10 раз превышает активность процесса по клиническим признакам, т.е. только 1 из 10 очагов, обнаруживаемых при МРТ, проявляется клинически. Вероятно, это объясняется тем, что не все очаги располагаются в клинически проявляющихся зонах поражения мозга. Например, площадь очагов, расположенных по ходу пирамидных трактов, хорошо коррелирует с выраженностью клинических проявлений. В какой-то мере диссоциация между нейровизуализационными и клиническими признаками связана и с тем, что характерные для РС гиперинтенсивные очаги в Т2-режиме имеют низкую гистоспецифичность и отражают различные морфологические процессы: отек, воспаление, умеренную и выраженную демиелинизацию, ремиелинизацию, глиоз, потерю аксонов. Кроме того, МРТ неспособна выявлять микроскопические изменения в белом веществе [9, 19].

Гистопатологические изменения могут быть определены с помощью МРТ с переносом намагниченности, или трансфер-магнетизации (ТМ). Методика основана на селективном радиочастотном воздействии на протоны макромолекул биологической ткани и определении специфического для разных тканей изменения интенсивности сигнала, что позволяет визуализировать различные гистологические структуры. Таким образом, ТМ яв-

ляется неинвазивным методом, отражающим морфологию *in vivo*. ТМ выявляет структурные изменения и в «нормально выглядящем белом веществе» (НВБВ), которые не определяются при обычных методиках МРТ. ТМ выявляет нарушения в НВБВ и при других заболеваниях, протекающих с поражением белого вещества головного мозга: прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, центральном понтинном миелинолизе, синдроме ЦАДАСИЛ. При оптикомиелите Девика ТМ изменений в НВБВ не обнаруживает. В связи с этим отсутствие изменений при ТМ в НВБВ у больных с невропатией зрительного нерва и миелопатией увеличивает вероятность диагноза оптикомиелита. Множественные очаги в Т2-режиме у молодых людей, как и при РС, могут обнаруживаться при мигрени, но отсутствие изменений в НВБВ при ТМ исключает диагноз РС [20].

Для поиска признаков большего соответствия между данными МРТ и клинической картиной необходимо использовать маркеры повреждения аксонов, так как именно оно определяет стойкую инвалидизацию. Дегенерация аксонов может начинаться очень рано – уже через 2 нед. после возникновения первых симптомов заболевания. Для выявления аксонального повреждения используется МР-спектроскопия, выявляющая снижение концентрации NAA – специфического аксонального и нейронального маркера. Снижение концентрации данного вещества отражает уменьшение количества аксонов и метаболические нарушения в них. При РС содержание NAA уменьшается не только в очагах (на 80%), но и в «неизмененном белом веществе» (на 50%), т.е. потеря аксонов при РС диффузна и начинается еще до процесса образования бляшек. Это подтверждает положение о том, что повреждение аксонов является не только следствием грубой демиелинизации, но может происходить на ранних этапах болезни, еще до повреждения миелина. В «хронических очагах» у больных с доброкачественным течением РС концентрация NAA значительно выше, чем в «хронических очагах» пациентов с ВПРС, что указывает на большую возможность восстановления поврежденных аксонов у больных первой группы. Показано, что при ВПРС снижение уровня NAA имеется не только в «нормально выглядящем белом», но и в «нормально выглядящем сером» веществе – коре головного мозга, зрительном бугре и даже в сером веществе спинного мозга. Это свидетельствует о значительной распространенности не только аксонального, но и нейронального повреждения при хронизации патологического процесса. Повреждение нейронов при РС подтверждается и тем, что в ЦСЖ больных, находящихся в активной фазе заболевания, обнаруживается значительное повышение нейронального белка – тау-протеина. Обнаружение поражения при РС аксонов и серого вещества явилось неожиданным открытием последних лет. Приведенные факты заставляют сегодня рассматривать РС как нейродегенеративное, а не чисто демиелинизирующее заболевание [13, 15, 16, 32, 34].

Со снижением концентрации NAA, определяемым при МР-спектроскопии, соотносится выявление гипоинтенсивных очагов в Т1-режиме – «черных дыр», гистологические исследования которых выявляют потерю

аксонов и глиоз. Площадь таких очагов в Т1-режиме (особенно в спинном мозге) при РС больше коррелирует со степенью инвалидизации, чем аналогичный показатель в Т2-режиме. Поэтому именно измерение площади очагов в Т1-режиме рекомендуется для оценки эффективности того или иного препарата. Соотношение площади очагов в Т1- и Т2-режимах, определяемое как индекс Т1/Т2, зависит от формы течения заболевания. У больных с РРС он меньше, чем у больных с ВПРС. МРТ у пациентов с ППРС выявляет относительно мало очагов в Т2, но индекс Т1/Т2 сходен с таковым у больных с ВПРС. Увеличение площади очагов в Т1-режиме («черные дыры») при прогрессировании заболевания коррелирует с нарастающей атрофией мозга [24].

Эффективность лечения РС обычно оценивается по снижению частоты обострений и замедлению нарастания инвалидизации. Но обострения при РС во многих случаях не слишком часты (поэтому необходимо длительное наблюдение), а при ППРС их вовсе нет. Кроме того, как в определении обострений, так и в оценке степени инвалидизации много субъективного. Поэтому очень важным является проведение повторных МРТ в динамике, которое позволяет объективизировать результаты лечения. Для этого бывает достаточной оценка всего двух параметров: числа новых очагов, накапливающих контраст в Т1-режиме, и общей площади очагов в Т2-режиме. Методы МР-спектроскопии и ТМ в настоящее время применяются, в основном, в исследовательских целях и в клинической практике широко не используются.

Дегенеративно-атрофическим процессам в головном мозге при РС в последнее время уделяется много внимания – как полагают, именно с ними связано формирование необратимого неврологического дефицита и когнитивные нарушения. Нейровизуализационное исследование, проводимое больным с РРС, показывает, что атрофия головного мозга развивается достаточно быстро и может наблюдаться даже у больных с КИС и минимальной степенью инвалидизации (EDSS 1–3,5). Атрофия мозга при РС главным образом обусловлена, вероятно, 2 процессами – демиелинизацией и потерей аксонов [36, 37].

Выраженность атрофии головного мозга через 2 года болезни коррелирует с количеством контрастируемых очагов в дебюте заболевания. Следовательно, воспаление является одной из важных причин развития атрофического процесса.

Недавние исследования показали более быстрое развитие атрофических процессов в головном мозге у мужчин, чем у женщин. Следует отметить, что оценка степени атрофии головного мозга весьма сложна из-за значительной вариабельности объема мозга в норме. Кроме того, церебральная атрофия может быть обусловлена и другими причинами, а не РС, например сопутствующим алкоголизмом или применением кортикостероидов. Однако согласно недавним исследованиям, расширение желудочков мозга имеется уже на ранней стадии РС до применения гормональной терапии. У пациентов с ППРС показатели атрофии головного и спинного мозга коррелируют со степенью инвалидизации, а количество очагов в Т2 – нет.

Можно предположить, что у больных с ППРС основным патологическим механизмом или равным по значимости демиелинизации является именно прогрессирующая диффузная потеря аксонов [23–25, 34].

Частой причиной отсутствия соответствия между тяжестью клинической картины РС и данными МРТ является недооценка поражения спинного мозга. Даже небольшие спинальные очаги, повреждающие основные двигательные и чувствительные проводящие пути, могут приводить к значительной инвалидизации. Тяжесть неврологической симптоматики при РС в большой степени зависит и от степени атрофии спинного мозга, из-за чего необходимо проведение МРТ не только головного, но и спинного мозга. Визуализируются очаги в спинном мозге хуже, чем в головном мозге. Это обусловлено небольшим его диаметром, тем, что очаги демиелинизации редко захватывают больше 1–2 сегментов, а также тем, что глотание, сердечная деятельность и движения легких ухудшают получаемое изображение. Примерно в 10% случаев клинически достоверного РС (особенно при ППРС) при отсутствии очагов на церебральном уровне они выявляются в спинном мозге. Однако и спинальные очаги не всегда имеют клинические корреляты, и их распространенность не соотносится со степенью инвалидизации. При ППРС часто вообще не обнаруживается ограниченных очагов демиелинизации в спинном мозге, а выявляется лишь диффузное изменение сигнала [24].

Можно считать, что МРТ революционизировала наше понимание РС, поскольку выявила 2 различных, но связанных между собой аспекта РС: текущую активность болезни, которую можно оценить по МРТ в Т1-режиме с контрастированием, и распространенность процесса, оцениваемую по количеству и площади очагов в Т2-режиме. МРТ изменила и наше представление о РС как о болезни с ремиттирующим течением, продемонстрировав, что она протекает непрерывно. МРТ имеет значение не только для диагностики РС, но и для прогноза болезни: у больных с каким-либо изолированным синдромом, предполагающим возможность РС (КИС), риск развития достоверного РС возрастает, если нейровизуализация обнаруживает множественные очаги в ЦНС. Обнаружение очагов демиелинизации при МРТ позволяет установить органическую природу заболевания у больных с субъективными жалобами (парестезии, головокружение и т.д.), а прослеживая динамику очагового поражения мозга, можно оценить эффективность проводимого лечения.

Следует помнить, что ни один нейровизуализационный признак не специфичен для РС, за исключением, может быть, «открытого кольца» при накоплении контраста. Сходная МРТ-картина может наблюдаться при целом ряде других заболеваний. К ним относятся: а) цереброваскулярные заболевания, такие как микроангиопатия (например при артериальной гипертензии), васкулиты, MELAS, ЦАДАСИЛ (однако при них обычно не поражаются мозолистое тело и U-образные волокна); б) аутоиммунные заболевания (острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Шегрена, узелковый периартериит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета); в) саркоидоз; г) инфекционные заболевания (нейросифилис, нейроборрелиоз, туберкулез, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, рассеянный энцефаломиелит при СПИДе, токсоплазмоз, цистицеркоз); д) метаболические нарушения (адреномиелоневропатия, метахроматическая лейкодистрофия, дефицит витамина B_{12}); е) глиома или церебральные метастазы; ж) токсические поражения (например последствия интрадурального применения метотрексата) [4, 5, 27, 29, 33].

3.2. Вызванные потенциалы головного и спинного мозга

Значение исследования вызванных потенциалов (ВП) заключается в выявлении очагов поражения ЦНС, которые не «звучат» клинически, подтверждении сомнительных клинических данных и оценке динамики заболевания. Метод ВП основан на исследовании электрических реакций мозга в ответ на внешние сенсорные стимулы. При этом отдельные компоненты получаемых ответов отражают функции различных структур ЦНС. С помощью ВП возможно определение локализации и распространенности патологического процесса, даже если отсутствуют его клинические проявления. При РС обычно исследуют слуховые ВП ствола мозга, сомато-сенсорные ВП и зрительные ВП на обращение шахматного паттерна [2]. Удлинение латентных периодов вызванных ответов является наиболее ранним признаком патологии при РС, в развитых стадиях ответы могут полностью исчезать. Исследование зрительных ВП на обращение шахматного паттерна обладает очень высокой чувствительностью. При ретробульбарном неврите МРТ выявляет поражение зрительного нерва примерно в 80% случаев, тогда как зрительные ВП – в 100%. Вообще же зрительные ВП изменены в 75–97% случаев достоверного РС (см. рис. 11), соматосенсорные ВП – в 96%, а слуховые ВП ствола мозга – в 30–67% (см. рис. 6–9) [1, 2, 11–13, 22].

В последние годы предпринимаются попытки расширить возможности метода ВП в диагностике РС. Имеются данные об эффективном использовании тригеминальных соматосенсорных ВП (ТВП), изменение которых отмечается примерно у 60–70% больных РС. Исследование ТВП совместно со слуховыми ВП ствола мозга оказывается более чувствительным в обнаружении стволовых дефектов, чем МРТ. В нашей клинике д.м.н. Г.Г. Торопиной были исследованы ТВП у 68 больных: у 34 из них (50%) обнаружены отчетливые изменения этого вида ВП, тогда как клинические признаки заинтересованности тройничного нерва отмечались лишь у 6 пациентов (см. рис. 12) [3, 10, 35].

Представляет интерес исследование позднего компонента ВП – так называемого когнитивного потенциала Р300. Он появляется только при активном решении пациентом поставленной задачи и отражает процессы внимания и осознание информации – процесс, в который вовлечены многие участки мозга (главным образом, гиппокамп и ассоциативные зоны коры). При наличии интеллектуальных расстройств латентный период

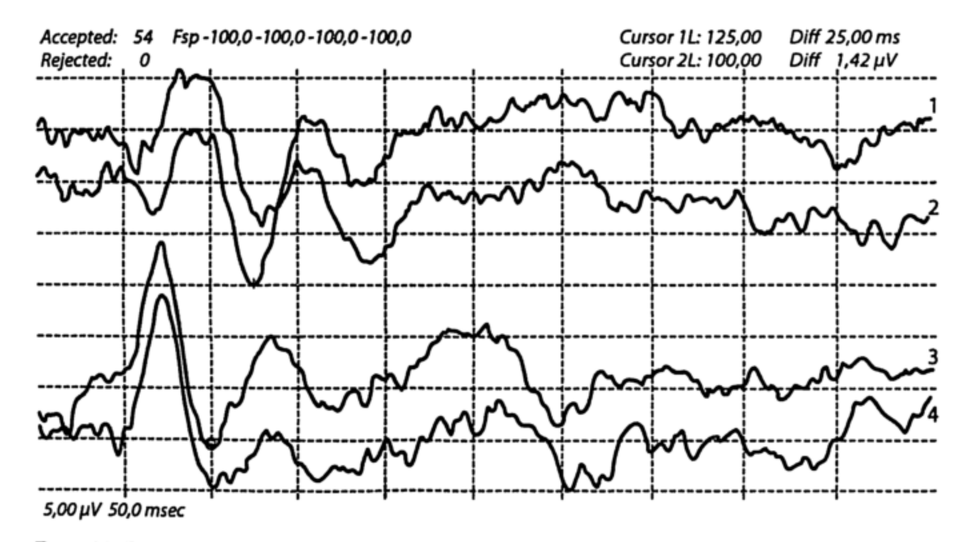


Рис. 11. Зрительные вызванные потенциалы.
Зрительные вызванные потенциалы на обращение шахматного паттерна больной рассеянным склерозом, перенесшей ретробульбарный неврит справа. Верхние 2 кривые получены на стимуляцию правого глаза и демонстрируют удлиненный латентный период компонента P100, нижние 2 кривые – нормальные ответы при стимуляции левого глаза. (Наблюдения Г.Г.Торопиной.)

потенциала P300 значительно увеличивается. Уже на ранней стадии РС когнитивный потенциал меняется: у 40,7% больных увеличивается его латентный период. Подобные изменения подтверждают наличие когнитивных нарушений в дебюте болезни.

Исследование вызванных двигательных потенциалов (при транскраниальной магнитной стимуляции мозга) введено в диагностическую практику позже. Изменение их указывает на вовлечение в процесс пирамидных трактов и служит, главным образом, для выявления субклинического поражения кортико-спинальных путей в диагностически сомнительных случаях. Для определения времени проведения импульса по центральному двигательному нейрону из общего времени проведения импульса по корково-мышечному пути вычитают время проведения по периферическому нерву. Последнее определяют либо с помощью чрескожной стимуляции двигательных шейных и пояснично-крестцовых корешков, либо с помощью измерения латенции F-волны. В норме время центрального проведения моторного импульса от коры головного мозга к шейным сегментам спинного мозга равно 6–8 мс, а к пояснично-крестцовым – 16–18 мс. Замедление проведения моторного импульса при РС в случае наличия клинических признаков поражения пирамидного тракта больше коррелирует со степенью спастичности, чем с выраженностью пареза. Применение метода магнитной транскраниальной стимуляции мозга (как и МРТ) противопоказано

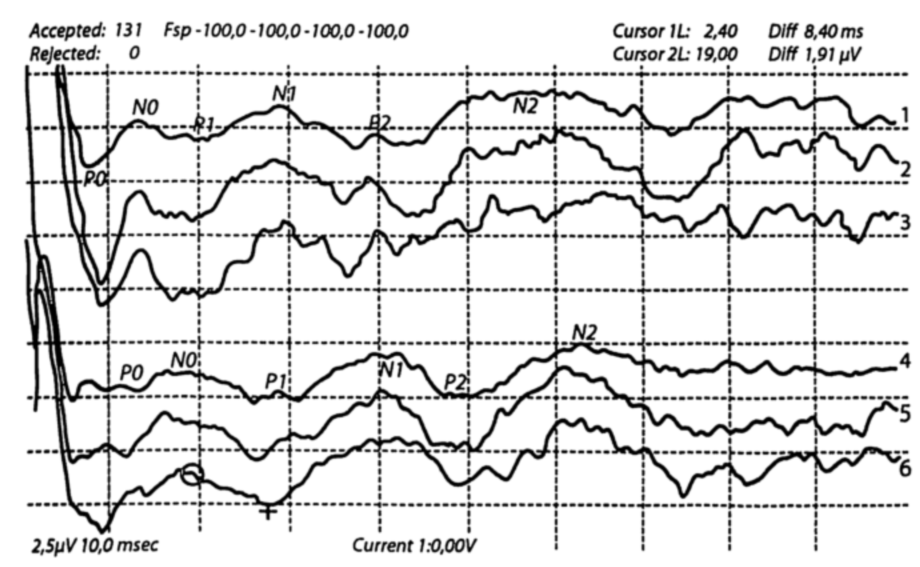


Рис. 12. Тригеминальные вызванные потенциалы.
ТВП больного рассеянным склерозом. Верхние 3 кривые – нормальные ТВП на стимуляцию левой половины лица, нижние – ТВП с удлиненными латентными периодами, получены на стимуляцию правой половины лица. (Наблюдения Г.Г.Торопиной.)

пациентам с сердечным водителем ритма, а также больным с металлическими клипсами после операции на головном мозге [17, 21].

Следует иметь в виду, что на ранней стадии заболевания выявление поражения ЦНС с помощью ВП не всегда возможно (при отсутствии повреждения проводящих чувствительных путей). Кроме того, изменение ВП не является специфичным для РС и должно оцениваться в комплексе с клинической картиной и другими методами исследования. Появление МРТ в значительной степени уменьшило значение ВП, однако этот неинвазивный и недорогой метод исследования по-прежнему играет определенную роль в диагностике РС. В частности, методом ВП лучше, чем при МРТ, выявляются очаги поражения (демиелинизации) в спинном мозге и в стволе мозга, а изменения ВП больше коррелируют с клиникой РС, чем данные нейровизуализации [1–3, 27–30].

3.3. Лабораторная диагностика

Изменения состава ЦСЖ не являются специфичными для РС. Наиболее доказательным подтверждением наличия РС является определение олигоклональных антител (ОАТ) к белкам миелина и увеличение концентрации иммуноглобулина G в ЦСЖ по сравнению с его содержанием в сыворотке

крови. ОАТ определяются у больных в 90–95% случаев. В дебюте заболевания их может не быть, но появившись однажды, ОАТ остаются всегда, хотя не коррелируют с активностью болезни. Индекс иммуноглобулина G (отношение его концентрации в ЦСЖ к концентрации альбумина в сыворотке крови) увеличен и превышает 0,7 в 90% случаев, тогда как в норме он должен быть менее 0,66. Применение кортикостероидов приводит к снижению концентрации иммуноглобулина G, но не влияет на содержание ОАТ.

Однако ОАТ определяются и при других воспалительных и иммунологических заболеваниях, многие из которых необходимо дифференцировать с РС (табл. 2). И наоборот – у некоторых больных с клинически достоверным РС не обнаруживается повышенного содержания иммуноглобулина G в ЦСЖ. Но все же его отсутствие является одним из основных факторов, заставляющих сомневаться в правильной диагностике РС.

Дифференциальный диагноз РС с этими заболеваниями будет представлен ниже (см. гл. 5).

Что касается количества клеток в ЦСЖ, то лишь около 50% больных РС имеют незначительный лимфоцитарный плеоцитоз – более 5 клеток в 1 мм^3 определяется лишь у 30% больных, более 15 – у 5%, а более 20 – у 1% больных. Цитоз 35–50 клеток в 1 мм^3 встречается при РС крайне редко и заставляет сомневаться в диагнозе РС. Содержание белка в ЦСЖ обычно не изменено. Концентрация его, превышающая 1‰, свидетельствует в пользу иного заболевания.

Возможно и определение концентрации в ЦСЖ основного белка миелина (составляющего 30% всех белков миелина ЦНС), хотя повышение его также неспецифично для РС и отмечается при инсульте, черепно-мозговой

Таблица 2

Заболевания, при которых в ЦСЖ обнаруживаются олигоклональные антитела к белкам миелина ЦНС

Аутоиммунные заболевания:
• рассеянный склероз;
• системная красная волчанка;
• синдром Шегрена;
• болезнь Бехчета;
• узелковый периартериит;
• острый рассеянный энцефаломиелит;
• синдром Гийена–Барре
Инфекционные заболевания:
• вирусный энцефалит;
• нейроборрелиоз;
• хронический грибковый менингит;
• нейросифилис;
• подострый склерозирующий панэнцефалит
Саркоидоз
Цереброваскулярные заболевания

травме и других заболеваниях ЦНС. При РС концентрация основного белка миелина возрастает во время обострений, оставаясь повышенной до 6 нед. и коррелируя при этом с выраженностью обострения. Увеличение содержания его в ЦСЖ является относительным предиктором хорошей реакции больного на терапию кортикостероидами.

Таким образом, хотя данные МРТ особенно важны, в некоторых случаях бывает необходимо использование и других лабораторных методов. Если данные МРТ негативны и в цереброспинальной жидкости не обнаруживаются ОАТ к белкам миелина, диагноз РС должен быть исключен [4, 13, 27, 29, 38].

3.4. Диагностические критерии

В каждом случае подозрения на РС необходимо проведение тщательного дифференциального диагноза для исключения какого-либо другого, часто курабельного заболевания. Особенно это важно в начале болезни, так как не существует формализованных диагностических критериев, позволяющих со 100% уверенностью остановиться на диагнозе РС при 1-й атаке болезни.

Таким образом, диагностика РС должна основываться на комплексном анализе клинической картины, данных МРТ, ВП, отражающих характер и «рассеянность процесса во времени и пространстве», и в необходимых случаях – исследовании ЦСЖ. C. Poser в 1983 г. [31] предложил диагностические критерии, которые широко использовались до недавнего времени (см. табл. 3).

Однако эти критерии оказываются неудовлетворительными во многих случаях: они не подходят к случаям моносимптомного дебюта болезни, а также не могут помочь в диагностике ППРС. Поэтому международная группа экспертов под руководством W. Ian McDonald в 2001 г. разработала новые диагностические критерии болезни [26]. В 2005 г. эти критерии были дополнены рекомендациями по оценке диссеминации патологического процесса во времени и уточнениями значения спинальных очагов (см. табл. 4). Представленные критерии нуждаются в некоторых пояснениях.

Под «атакой» или «обострением» РС понимается, как уже указывалось, появление новой или значительное усугубление имеющейся симптоматики, длящееся не менее 24 ч. Единичные пароксизмальные проявления (например тонический спазм) не являются обострением, но если серия их длится более 24 ч, это следует считать новой атакой заболевания.

Зрительные ВП включены в дополнительные диагностические методы, так как они подтверждают «рассеянность в пространстве» в тех случаях, когда нейровизуализационные находки невелики (у больных ППРС с клиникой прогрессирующей миелопатии), или когда они сомнительны (у пожилых больных с сосудистыми церебральными заболеваниями

Таблица 3

Диагностические критерии рассеянного склероза C.Poser (1983)

	Число обострений	Очаги, выявляемые клинически		Очаги, выявляемые параклинически	ОАТ в ЦСЖ
Достоверный РС					
вариант А	2	2			
вариант В	2	1	и	1	
Лабораторно подтвержденный достоверный РС					
вариант А	2	1	или	1	+
вариант В	1	2			+
вариант С	1	1	и	1	+
Вероятный РС					
вариант А	2	1			
вариант В	1	2			
вариант С	1	1	и	1	
Лабораторно подтвержденный вероятный РС	2				+

или в случаях, если картина МРТ не соответствует нейровизуализационным критериям РС). Исследование ВП других модальностей в этих случаях малоинформативно для диагностики РС. Пересмотренные критерии исключили необходимость обнаружения ОАТ в ЦСЖ больных с ППРС.

МРТ-критерием диссеминации процесса во времени является возникновение новых очагов в Т2-режиме через 1 мес. после КИС, а не через 3, как предлагалось ранее. Это позволяет быстрее поставить диагноз. Подчеркивается, что очаг должен быть действительно новым, а не пропущенным ранее в силу каких-либо причин. Следовательно, необходима стандартная процедура проведения МРТ-исследования с использованием одинаковой силы магнитного поля и толщины срезов. Другим критерием рассеянности во времени является выявление накопления контраста в режиме Т1 через 3 мес.

Очаги РС в спинном мозге не должны сопровождаться его отеком, иметь размер не менее 3 мм, занимать менее 2 сегментов в длину и не захватывать весь поперечник спинного мозга.

При оценке диссеминации в пространстве 1 очаг в спинном мозге может заменить 1 субтенториальный очаг, но не перивентрикулярный или юкстакортикальный. 1 очаг в спинном мозге, накапливающий контраст, заменяет собой сразу 2 очага: полушарный, накапливающий контраст, и субтенториальный.

Повторное проведение МРТ спинного мозга у пациентов без признаков спинальной симптоматики малоинформативно для подтверждения рассеянности во времени. Оно необходимо только в тех случаях, когда есть клинические основания подозревать спинальный очаг.

Таблица 4

Критерии диагностики рассеянного склероза W.Ian McDonald (2005)

Клинические проявления	Дополнительные данные, необходимые для диагноза
1 атака или более с клиническими признаками 2 или более очагов	Не требуется[1]
2 атаки или более с клиническими признаками 1 очага	Диссеминация в пространстве: МРТ[2] 2 или более очага, характерных для РС, плюс выявление ОАТ в ЦСЖ; или ждать другую атаку с иными клиническими проявлениями
1 атака с клиническими признаками 2 или более очагов	Диссеминация во времени: МРТ или 2-я клиническая атака
1 атака и 1 очаг (моносимптомное начало, КИС)	Диссеминация в пространстве: МРТ или 2 очага или более плюс ЦСЖ и диссеминация во времени; МРТ или 2-я клиническая атака
Прогрессирующая симптоматика, похожая на РС	1 год прогрессирования и 2 признака из следующих трех: положительные данные МРТ головы (9 очагов в Т2-режиме или не менее 4 в сочетании с измененными зрительными ВП); 2 очага в Т2-режиме в спинном мозге; изменения в ЦСЖ

[1] Однако если сделаны дополнительные обследования (МРТ, ЦСЖ) и характерные для РС изменения не выявлены, должны быть рассмотрены другие возможные диагнозы.
[2] Диссеминация очагов на МРТ в пространстве должна соответствовать критериям F.Barkhof и соавт.

Наибольшие трудности представляет диагностика ППРС. В связи с этим предлагается следующий алгоритм: при прогрессировании одноочаговой симптоматики прежде всего необходимо исключить иные причины помимо РС (например, компрессию спинного мозга). Необходимо провести исследование ЦСЖ и при обнаружении в ней ОАТ выполнить МРТ. Если МРТ в режиме Т2 обнаруживает не менее 9 очагов в головном мозге, или не менее 2 очагов в спинном мозге, или имеется изменение зрительных вызванных потенциалов в сочетании с 4–8 очагами в головном мозге, или изменение зрительных потенциалов сочетается с меньшим числом очагов в головном мозге, но при этом выявляется очаг в спинном мозге, а последующее наблюдение в течение 1 года выявляет прогрессирование заболевания, то можно ставить диагноз ППРС. Если же нет клинического прогрессирования, то для постановки диагноза ППРС необходимо через 3 мес. после появления симптоматики провести повторное МРТ-исследование в режиме Т1 с контрастированием – обнаружение хотя бы 1 контрастируемого очага подтвердит диагностику ППРС. В случае негативного результата рекомендуется повторное МРТ-исследование еще через 3 мес. – обнаружение накопления контраста в режиме Т1 или появление нового очага в Т2 подтвердит «рассеянность во времени» и даст основание для постановки диагноза ППРС (см. рис. 13).

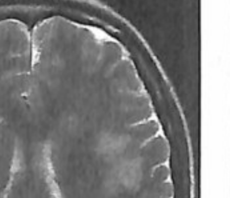






Рис. 13. Острый рассеянный энцефаломиелит. Множественные крупные очаги в белом веществе полушарий мозга, в том числе прилежащие к коре в режиме Т2 *(а)*, в режиме Т1 – очаги гипоинтенсивны *(б)*, в режиме Т1 с контрастным усилением – все очаги накапливают контраст в виде незамкнутых колец *(в)*.

При диагностике РС и проведении дифференциального диагноза необходимо иметь в виду ряд признаков, заставляющих сомневаться в диагнозе РС и рассматривать иные диагностические версии:

- снижение слуха, особенно двустороннее;
- дебют заболевания в возрасте до 10 лет или после 50 лет;
- концентрация белка в ЦСЖ свыше 1‰;
- количество лимфоцитов в ЦСЖ более 50 в 1 мм^3;
- наличие в ЦСЖ полиморфноядерных клеток;
- отсутствие изменений на МРТ;
- отсутствие ОАТ в ЦСЖ (что возможно лишь в 10% случаев);
- первично-прогрессирующее течение заболевания (составляет только 10–15% случаев);
- односторонняя локализация очагов на МРТ;
- наличие другого аутоиммунного заболевания;
- вовлечение периферической нервной системы;
- значительные неврологические проявления без МР-изменений.

Литература

1. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. – 252 с.
2. *Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Байдина Е.Е., Переседова А.В.* Изменения вызванных потенциалов в диагностике рассеянного склероза / В кн.: «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. – М.: Миклош, 2004. – С. 344–355.
3. *Зенков Л.Р., Ронкин М.А.* Функциональная диагностика нервных болезней. – М.: Медицина, 1991. – 640 с.
4. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А.Завалишина и В.И.Головкина. – М., 2000. – 636 с.
5. *Серков С.В., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Корниенко В.Н.* Роль МРТ в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других заболеваний с поражением белого вещества головного мозга / В кн.: «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. – М.: Миклош, 2004. – С. 318–343.
6. *Arnold D.* Evidence for neuroprotection and remyelination using imaging techniques // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – S83–90.
7. *Bakshi R., Hutton G., Miller J. et al.* The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of MS // Neurology. – 2004. – Vol. 6 (Suppl. 5). – P. 3–11.
8. *Barkhof F.* Assessing treatment effects on axonal loss – evidence from MRI monitored clinical trials // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 4). – P. IV/6–IV/1.
9. *Baumhefner R., Tourtellotte W., Tllison G. et al.* Multiple sclerosis: Correlation of magnetic resonance imaging with clinical disability quantitative evaluation of neurologic function, evoked potentials and intra-blood-brain-barrier IgG synthesis // Neurology. – 1986. – Vol. 36, №1. – P. 283.
10. *Bergamaschi R., Romani A., Versino M. et al.* Usefulness of trigeminal somatosensory evoked potentials to detect subclinical trigeminal impairment in multiple sclerosis patients // Acta Neurl. Scand. – 1994. – Vol. 89, №6. – P. 412–414.
11. *Brooks E., Chiappa K.* A comparison of clinical neuro-ophthalmological findings and pattern shift visual evoked potentials in multiple sclerosis / In: «Clinical applications of evoked potentials in neurology». J.Courjon, F.Mauguiere, V.Revol (Eds). – NY: Raven Press, 1982. – P. 453–457.
12. *Chiappa K.* Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis // Neurologic clinics. – 1988. – Vol. 6, №4. – P. 861–880.
13. *Farlow M., Markand O., Edwards M. et al.* Multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, evoked responses and spinal fluid electrophoresis // Neurology. – 1986. – Vol. 36. – P. 828–831.
14. *Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S. et al.* Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis // Neurology. – 1988. – Vol. 38. – P. 1822–1825.
15. *Filippi M., Rocca M., Mezzapesa D. et al.* Does cortical adaptation change with disease evolution in MS? A functional MRI study of patients with different disease phenotypes // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 3). – P. III/26, 88.
16. *Filippi M., Rocca M.* MRI evidence for MS as a diffuse disease of central nervous system // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 5). – P. V/16–V/24.

17. *Gagliardo A., Galli F., Grippo A. et al.* Motor evoked potentials in multiple sclerosis without walking limitation: amplitude vs. conduction time abnormalities // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254. – P. 220–227.
18. *Geurts J., Blezer E., Vrenken H. et al.* Does high-field MR imaging improve cortical lesion detection in multiple sclerosis? // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 183–191.
19. Handbook of multiple sclerosis / S.Cook (Ed.). – NY, 2006. – P. 512.
20. *Hein J., Castelijns J., Barkhof F.* Magnetization transfer imaging in MS // Int. MS J. – 1996. – Vol. 3, №2. – P. 47–57.
21. *Hess C., Mills K., Murray N., Schriefer T.* Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis // Ann. Neurol., 1987. – Vol. 22. – P. 744–752.
22. *Holliday A., McDonald W., Mushin J.* Visual evoked responses in the diagnosis of multiple sclerosis // Br. Med. J. – 1973. – №4. – P. 661–664.
23. *Kurtzke J.F.* A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis // Neurology. – 1955. – Vol. 5. – P. 580–583.
24. *Li D., Paty D. et al.* Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial // Ann. Neurol. – 1999. – Vol. 46. – P. 197.
25. *Lycklama G., Castelijns J., Barkhof F.* Magnetic resonance imaging of spinal cord in MS // Int. MS J. – 1997. – Vol. 4, №2. – P. 63–71.
26. *McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al.* Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // Ann. Neurol. – 2000. – Vol. 50. – P. 121–127.
27. *Miller A., Lublin F., Coyle P.* Multiple sclerosis in clinical practice. – Martin Dunitz Ltd., 2003. – 224 p.
28. Multiple sclerosis / J.Kesselring (Ed.). – Cambridge, 1997. – 214 p.
29. Multiple sclerosis. Clinical challenges and controversies / A.J.Thompson, Ch.Polman, R.Hohlfeld (Eds). – London, 1997. – 539 p.
30. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
31. *Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al.* New diagnostic criteria for MS. Guidellines for research protocols // Ann. Neurol. – 1983. – Vol. 13. – P. 227–231.
32. *Rovaris M.* Monitoring MS pathology using magnetic resonance imaging / In: «Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy». – 2004. – P. 11–16.
33. *Seewann A., Enzinger C., Filippi M. et al.* MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain. A review of reported findings // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 1–10.
34. *Simon J.H.* From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS // J. Neuroimmunolog. – 1999. – Vol. 98. – P. 7–15.
35. *Soustiel J.F., Hafner H., Chistyakov A.V. et al.* Brain-stem trigeminal and auditory evoked potentials in multiple sclerosis: physiological insights // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1996. – Vol. 100, №2. – P. 152–157.
36. *Traboulsee A.* MRI: role in optimising treatment // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 5). – P. V36–V48.
37. *Zivadinov R.* Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S72–82.
38. *Zettl U., Tumani H.* Multiple sclerosis and cerebrospinal fluid. – Massachusetts: Blackwell Publishing Inc, 2005. – P. 197.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Клиническое течение РС весьма разнообразно, и помимо перечисленных выше основных типов РС выделяют доброкачественный и злокачественный варианты болезни. Частота доброкачественного варианта РС оценивается разными авторами от 5 до 40%, что отражает разное определение доброкачественности патологического процесса.

По мнению некоторых авторов, доброкачественной является такая форма течения РС, когда через 25 лет болезни пациент остается функционально активным, а балл по шкале инвалидизации (см. Приложение) не превышает 3,0 – больные имеют лишь незначительные затруднения в профессиональной и социальной деятельности. Такая форма встречается в 15–20% случаев. Другие авторы считают РС доброкачественным, если инвалидизация пациента не превышает 2 баллов после 10 лет болезни, так как у них имеется более 90% шансов остаться стабильными и после 20 лет течения заболевания. В целом считается, что 1/3 больных остается минимально инвалидизированной в течение 10 лет, 1/4 – в течение 15 лет и 1/5 – в течение 20 лет.

Истинную частоту доброкачественной формы РС определить трудно, так как известен и полностью асимптомный вариант заболевания, когда морфологические признаки РС случайно обнаруживаются на аутопсии. Основываясь на больших сериях аутопсийного материала, некоторые авторы полагают, что в 5–20% случаев РС остается асимптомным на протяжении всей жизни [1, 3, 8]. Возможно, это может объясняться тем, что очаги демиелинизации в этих случаях располагаются в «функционально немых» зонах мозга. Однако у больных с доброкачественным РС при МР-спектроскопии не выявляется и изменений в «нормально выглядящем белом веществе», что соотносится с низкой клинической активностью заболевания. Существует предположение, что доброкачественное течение РС связано с большей способностью к ремиелинизации. В какой-то степени это подтверждается большей частотой нормализации ранее измененных ВП при данном течении заболевания.

В дебюте болезни невозможно предсказать ее течение, несмотря на имеющиеся относительные прогностические признаки (см. ниже), и судить о доброкачественности РС можно только ретроспективно. Термин

«доброкачественный РС» отражает не диагноз, а прогноз, а ни один прогноз не может быть абсолютно точным. Даже через много лет доброкачественного течения РС может наступить быстрое прогрессирование заболевания.

Злокачественное течение РС с быстрым прогрессированием, приводящим через короткое время к значительной инвалидизации или смерти, отмечается в 5–10% случаев. В дебюте заболевания предсказать такое его течение с достаточной точностью невозможно. Естественно, прогностически хуже выглядят случаи с острым развитием тяжелой диссеминированной неврологической симптоматики. Эти случаи бывает трудно дифференцировать с острым рассеянным энцефаломиелитом.

Предсказать с достаточной долей определенности, каков прогноз, т.е. характер течения заболевания, податливость его терапии, степень инвалидизации и продолжительность жизни у каждого конкретного больного, невозможно. Однако ряд клинических параметров все же имеет некоторое значение для прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Относительными прогностическими признаками доброкачественного течения РС являются:

- женский пол;
- начало болезни в молодом возрасте;
- дебют болезни с сенсорных нарушений или РБН;
- длительный период до 2-го обострения;
- хорошее восстановление после экзацербаций и редкие обострения в первые 2 года заболевания;
- небольшая степень инвалидизации через 5 лет болезни.

Худший прогноз имеют пациенты с:

- началом РС в более старшем возрасте;
- пирамидной и особенно мозжечковой симптоматикой в дебюте болезни;
- прогрессированием симптоматики с самого начала (достижение 3 баллов по шкале EDSS за 3 года болезни);
- плохим восстановлением после обострений.

Темп развития РС в значительной степени зависит от частоты обострений в первые 2 года болезни: при одной экзацербации за этот период пациенты достигают средней степени инвалидизации (3 балла по EDSS) через 13 лет, а тяжело инвалидизированными становятся через 20 лет. В случае же развития 5 атак за первые 2 года уже через 3 года инвалидизация достигает 3 баллов, а через 7 лет – 6 баллов с выраженным нарушением двигательных функций [4].

Большую роль в прогнозировании дальнейшего течения заболевания играет МРТ-исследование. У больных с КИС изменения белого вещества при МРТ определяются в 50–70% случаев. У 65% из них в последующие 5 лет, а у 83% – в последующие 10 лет развивается достоверный РС. Накопление контраста в очагах, видимое при МРТ в режиме T1, указывает на активность процесса и говорит о повышенном риске экзацербаций.

РС очень редко является непосредственной причиной смерти больных (только в случае локализации бляшки в дыхательном центре – от паралича дыхательной мускулатуры). Чаще они погибают от соматических осложнений, развивающихся у глубоко инвалидизированных пациентов – бронхопневмонии, пиелонефрита, уремии или сепсиса.

Отто Марбург в 1906 г. впервые описал 26-летнюю женщину с фульминантным развитием сонливости, головной боли, тошноты, рвоты и левостороннего гемипареза, которая умерла через 4 нед. Посмертное исследование в этом случае выявило обширные острые и подострые очаги демиелинизации в ЦНС. В настоящее время такой вариант РС – вариант Марбурга – определяется как *тяжелый острый монофазный энцефаломиелит, приводящий к смерти в течение 1 года.* Вариант Марбурга характеризуется распространенной первичной воспалительной демиелинизацией не только структур ЦНС, с преимущественным поражением ствола головного мозга, но и периферических нервов. Морфологические изменения в головном мозге при этом типе РС характеризуются массивной демиелинизацией, значительным повреждением аксонов и некрозом ткани мозга. Воспалительный инфильтрат состоит в основном из макрофагов, содержащих фрагменты миелина. Могут обнаруживаться гипертрофированные астроциты и набухшие аксоны. При длительности заболевания свыше 2 мес. в подострых очагах можно видеть признаки ремиелинизации. Прогноз, как правило, крайне неблагоприятный, со смертельным исходом через 2–4 нед. Смерть обычно наступает вследствие дыхательных нарушений, обусловленных острыми патологическими изменениями в нижнем отделе ствола мозга или в верхних шейных сегментах спинного мозга.

Имеется единичное описание положительного влияния плазмафереза, что говорит о возможно большей роли В-клеточного ответа в развитии варианта Марбурга, чем в развитии ОРЭМ и РС, где превалирует Т-клеточный ответ [6].

Известно, что большинство случаев, описанных как *«болезнь Шильдера»,* оказались вариантами адренолейкодистрофии – заболевания, встречающегося только у лиц мужского пола и характеризующегося поражением белого вещества головного мозга и надпочечников. Однако несколько случаев болезни Шильдера все-таки являлись вариантом РС с тяжелым течением. C.M. Poser назвал их *«миелинокластическим диффузным склерозом».* По его мнению, морфологически такие случаи характеризуются образованием массивных очагов демиелинизации в белом веществе полушарий мозга, могущих распространяться и на кору. В подобных очагах возможно развитие некроза с образованием полостей. Кроме того, можно видеть и более мелкие, типичные для РС, бляшки. Диагностика такого «подтипа» РС чрезвычайно сложна. Клинически этот вариант РС наиболее часто проявляется острым развитием гемипареза, афазией, нарушением поведения и эпилептическими припадками. Возможно, подобное развитие заболевания следует рассматривать как острый рассеянный энцефаломиелит (см. гл. 5), однако для последнего столь грубое повреждение ткани мозга нехарактерно [2, 8].

Вариантом РС со злокачественным течением является, по-видимому, и *концентрический склероз Бало.* В 1927 г. J.Balo описал 23-летнего студента с прогрессирующей экспрессивной афазией, аграфией, слабостью в правых конечностях и двусторонним невритом зрительных нервов. В связи с подозрением на опухоль головного мозга пациенту была произведена краниотомия, не обнаружившая объемного образования. Пациент умер на следующий день в связи с формированием левосторонней эпи- и субдуральной гематомы. На аутопсии был обнаружен очаг, в котором имелись концентрические участки миелинизированной и демиелинизированной ткани. Бало назвал этот случай «периаксиальной концентрической лейкоэнцефалопатией» и описал как «заболевание, при котором белое вещество мозга разрушается концентрическими слоями, оставляя аксоны интактными». Он отмечал его сходство с РС, но полагал, что это отдельное заболевание. В 1970 г. C.B.Courville предложил термин «концентрический склероз».

Морфологически заболевание характеризуется концентрическими участками демиелинизации, которые перемежаются с миелинизированными участками. Они обычно концентрируются вокруг сосудов и локализуются как в полушариях головного мозга, так и в спинном мозге и в хиазме.

В 1985 г. G.R.W.Moore и соавт. предположили, что участки концентрического склероза – вариант бляшки РС. Они полагали, что концентрические слои сохранного миелина являются участками ремиелинизации вокруг слоев острой демиелинизации, т.е. де- и ремиелинизация имеют в таких случаях центрифугальное распространение. Однако недавнее исследование Y.Sekijima и соавт. с использованием МРТ показало, что все концентрические слои формируются одновременно.

Хотя этиология концентрического склероза неизвестна, большинство авторов считают его вариантом РС. Концентрический склероз редок и встречается главным образом в Японии и на Филиппинах, для которых «классические» варианты РС, напротив, нехарактерны. К настоящему времени описано менее 100 случаев этой болезни. В прошлом диагноз ее ставился лишь посмертно, но с появлением методов нейровизуализации стала возможной прижизненная диагностика. Концентрический склероз Бало, как и РС, встречается в молодом возрасте. Начинается заболевание, как правило, остро, с нарушения психических функций и/или гипертензионного синдрома. Позже присоединяются очаговые неврологические симптомы. В большинстве случаев болезнь заканчивается летально [5, 7].

К концентрическому склерозу Бало близка так называемая *концентрическая лакунарная энцефалопатия.* Она отличается тем, что помимо демиелинизации в головном мозге обнаруживается и массивная потеря аксонов [9, 10].

Несмотря на то что эти заболевания традиционно рассматриваются как варианты РС, особенности клинической и патоморфологической картины ставят под сомнение правомочность их объединения с РС.

Литература

1. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
2. *Штульман Д.Р., Преображенская И.С.* К дифференциальной диагностике острейшего дебюта рассеянного склероза // Неврол. журн. – 1996. – №1. – С. 32–36.
3. *Amato M., Zipoli V., Goretti B. et al.* Benign multiple sclerosis. Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253. – P. 1054–1105.
4. *Ebers G.* Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 3). – P. III15– III20.
5. *Guo Y., Gao S.* Concentric sclerosis // Chin. Med. J. (Engl.). – 1982. – Vol. 95. – P. 884–890.
6. *Johnson K.P., Lavin P., Whetsell W.O.* Fulminant monophasic Multiple Sclerosis. – Marburg's type // J. Neurol. – Neurosurg., Psych. – 1990. – Vol. 53. – P. 918–921.
7. *Moore G., Neumann P., Suzuki K. et al.* Balo, s concentric sclerosis – new observations on lesion development // Ann. Neurol. – 1985. – Vol. 17. – P. 604–611.
8. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
9. *Petzold A.* Isolated, relapsing and progressive demyelinating diseasea of the central nervous system // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 69–76.
10. *Wegner C.* Pathological differences in acute inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system // Int. MS J. – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 13–19.

Глава 5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Разнообразие клинических симптомов и различия в течении РС часто вызывают значительные трудности в постановке диагноза даже у опытных специалистов. Существует целый ряд патологических состояний, характеризующихся многоочаговым поражением ЦНС и ремиттирующим течением. Это приводит к тому, что даже в специализированных центрах в 10–15% случаев диагностика РС является ошибочной, и каждый десятый больной с таким диагнозом имеет другое заболевание, напоминающее РС. Поэтому одним из существенных негативных критериев диагностики РС является исключение других, схожих по клиническим и параклиническим данным, заболеваний. Современная диагностика РС, как уже отмечалось, опирается на сочетание характерных клинических и параклинических признаков. Среди параклинических методов диагностики РС наибольшее значение имеют нейровизуализация и выявление иммунных сдвигов в ЦСЖ – определение ОАТ к белкам миелина или увеличения синтеза иммуноглобулина G, которые выявляются у 95% пациентов с РС (см. гл. 3). Тщательный анализ клинико-инструментальных характеристик заболевания, нередко в динамике, использование параклинических показателей, специфичных для других форм патологии, в ряде случаев оценка эффекта терапии помогают минимизировать риск ошибочного диагноза.

5.1. Острый рассеянный энцефаломиелит

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) долгое время рассматривался как сугубо монофазное заболевание, что и составляло его основное отличие от РС. Однако оказалось, что эпизоды неврологических нарушений могут повторяться и при этом демиелинизирующем процессе в ЦНС. Повторные атаки ОРЭМ могут копировать клиническую симптоматику предыдущих (возвратный ОРЭМ), а могут протекать с появлением новых признаков вовлечения ЦНС (мультифазный ОРЭМ).

Монофазным ОРЭМ следует считать первый клинический воспалительный демиелинизирующий эпизод с острым или подострым развитием множественного поражения ЦНС. Многоочаговая сенсорная или дви-

гательная симптоматика должна *обязательно* сочетаться хотя бы с одним симптомом нарушения психических функций или нарушением сознания (вплоть до комы), что и отличает монофазный ОРЭМ от КИС. На МРТ в режимах T2 и FLAIR выявляются множественные асимметричные, плохо очерченные, в том числе крупные – до 1–2 см, очаги гиперинтенсивного сигнала, расположенные супра- и инфратенториально преимущественно в белом веществе головного мозга. В редких случаях выявляется 1 большой очаг (более 2 см) в белом веществе. Нередко отмечается вовлечение и серого вещества, особенно базальных ганглиев и зрительного бугра. Перивентрикулярное расположение очагов встречается в 30–60%. Очаги в мозолистом теле выявляются реже, чем при РС. Описаны 4 паттерна МРТ при ОРЭМ: 1) с малыми очагами (менее 5 мм); 2) с крупными, сливающимися или опухолеподобными очагами, часто с масс-эффектом и окружающим отеком; 3) с дополнительным симметричным вовлечением зрительных бугров; 4) с очагами кровоизлияний в больших очагах (острый геморрагический энцефаломиелит). При ОРЭМ практически все очаги накапливают контраст. Связи нейровизуализационной картины с прогнозом заболевания и последующей инвалидизацией нет, большинство очагов в дальнейшем значительно уменьшаются в размерах за счет разрешения отека. Характер и интенсивность накопления контраста в очагах различны и зависят от стадии воспаления. Оно может быть пятнистым или в виде полного или неполного кольца. В 11–28% случаев очаги демиелинизации обнаруживаются и в спинном мозге. Чаще они крупные и локализуются в грудном отделе.

МР-спектроскопия в остром периоде выявляет снижение NNA и повышение лактата в очагах, а ПЭТ – двустороннее диффузное снижение метаболизма глюкозы.

Полное исчезновение очагов после лечения отмечается в 37–74% случаев, уменьшение их размеров – в 25–53%. Предлагается исчезновение или уменьшение очагов на МРТ через 6 мес. после острого эпизода считать окончательным подтверждением диагноза ОРЭМ. Однако все же даже при нормализации МРТ-картины рекомендуется в течение 5 лет периодически осуществлять ее контроль.

Данных только МРТ недостаточно, для постановки диагноза ОРЭМ приоритетной является *клиническая картина*. Например, ребенок с ретробульбарным невритом без признаков энцефалопатии, т.е. психических расстройств и нарушения сознания, но с крупными очагами на МРТ должен рассматриваться как пациент с КИС, а не с ОРЭМ.

Вирусная инфекция чаще предшествует ОРЭМ, чем РС, однако ее наличие не является необходимым для постановки диагноза. В ЦСЖ при ОРЭМ определяется повышение содержания белка, и количество клеток может быть свыше 50, что весьма нетипично для РС. ОАТ в ЦСЖ выявляются не всегда. Необходимыми условиями для постановки диагноза монофазного ОРЭМ являются отсутствие в анамнезе указаний на предшествующие эпизоды демиелинизации, невозможность объяснить клиническую картину

другой причиной, последующее клиническое улучшение (остаточная симптоматика может присутствовать) и положительная динамика при проведении МРТ. Новая симптоматика или новые изменения на МРТ, появляющиеся в течение 3 мес. от начала ОРЭМ, не противоречат диагнозу. Этиология и патогенез ОРЭМ остаются неясными. Биологические маркеры заболевания отсутствуют, а наличие возвратного и мультифазного ОРЭМ еще больше затрудняет дифференциальную диагностику с РС.

ОРЭМ может возникнуть в любом возрасте, но чаще он встречается в педиатрической популяции. Типичный возраст его возникновения – 5–8 лет с небольшим превалированием мальчиков, тогда как для РС, напротив, характерно преобладание лиц женского пола в соотношении 2:1.

Развитию ОРЭМ нередко предшествует продромальный период в виде лихорадки, болей в мышцах, головной боли, тошноты, рвоты. Неврологическая симптоматика развивается быстро, достигая максимума в течение нескольких дней. Характерным является наличие поведенческих расстройств и нарушения уровня сознания вплоть до комы. Очаговая неврологическая симптоматика может быть представлена двусторонними пирамидными знаками (60–95%), остро развившейся гемиплегией (76%), атаксией (18–65%), краниальной невропатией (22–45%), оптическим невритом (7–23%), эпилептическими припадками (или статусом) (13–35%), спинальной симптоматикой (24%), дизартрией или афазией (5–21%), нарушениями чувствительности в виде гипестезии или парестезии (2–3%). Стволовые расстройства дыхания и грубое нарушение сознания встречаются в 11–16%. У взрослых в 45% случаев выявляется поражение и периферических нервов. Степень всех этих проявлений может быть различной. Примерно у 2/3 больных ОРЭМ через несколько недель наступает полное выздоровление. Риск развития РС после ОРЭМ меньше (28%), чем после КИС (75%). Больший риск имеют дети старше 10 лет при типичной для РС картине МРТ, наличии оптического неврита в клинической картине ОРЭМ. ОАТ в ЦСЖ при ОРЭМ обнаруживаются только в 0–29% случаев, тогда как при пРС – в 64–92%. Однако в целом клинических или параклинических признаков ОРЭМ для предсказания развития РС в будущем не существует.

Приводим собственное наблюдение ОРЭМ, сопровождающегося психотическими нарушениями и расстройством сознания.

Больной К., 22 лет, до настоящего заболевания крепкий человек без какого-либо наследственного отягощения и серьезных болезней в прошлом. Заболел остро – в течение 1 дня появилось нарастающее пошатывание при ходьбе и изменилось поведение: стал агрессивным (грубо отвечал жене, пытался ее ударить), отказывался от контактов, плакал. Отмечался эпизод спутанного сознания. Через 2 нед. присоединились головные боли, рвота, фебрильная температура. Возникли и стали нарастать слабость в конечностях, двоение в глазах, нарушения речи и глотания, развился паралич левой половины лица, снизился слух на левое ухо. В связи с подозрением на менингоэнцефалит в районной больнице была исследована ЦСЖ, оказавшаяся нормальной.

Через 1,5 мес. от начала заболевания больной поступил в клинику. Имевшийся у больного симптомокомплекс складывался из относительно симметричного двустороннего поражения пирамидной и мозжечковых систем, поражения ствола мозга, преходящего психотического периода и эпизода нарушения сознания. Исследование ВП головного мозга выявило заинтересованность не только ствола мозга, но и двустороннее поражение макулярных пучков. МРТ головного мозга обнаружила обширный очаг поражения в правом полушарии мозжечка, распространяющийся на продолговатый мозг и мост. Очаг был гипоинтенсивен в режиме T1 и гиперинтенсивен в режиме T2. При контрастировании отмечалось значительное накопление контраста в очаге. Дифференциальная диагностика на этом этапе заболевания проводилась между опухолью задней черепной ямки, дебютом РС и ОРЭМ. Существенное продвижение в правильной диагностике обусловили данные исследования зрительных ВП, показавших поражение макулярных пучков зрительных нервов, что исключило однофокусное поражение образований задней черепной ямки. Результаты МРТ позволили окончательно снять все диагностические затруднения – контрастное исследование выявило не один, а несколько сливающихся очагов, что малохарактерно для опухоли. В то же время интенсивное накопление контраста весьма типично для свежих бляшек как РС, так и ОРЭМ. Учитывая наличие в дебюте болезни общемозговой симптоматики, наиболее вероятным представлялся диагноз ОРЭМ, хотя развитию заболевания и не предшествовали ни какое-либо инфекционное заболевание, ни вакцинация. Нейровизуализационная картина также была более характерной для ОРЭМ. Больному была проведена гормональная пульс-терапия, и уже после первых инфузий обозначился регресс всех неврологических симптомов, а через 4 нед. больной смог стоять и ходить. Повторная МРТ головного мозга показала значительное уменьшение очага демиелинизации. Окончательно выяснилось, что очаг состоит из нескольких не связанных между собой фрагментов. Очаги более не накапливали контраст, что свидетельствовало о завершении острого периода. К сожалению, для дальнейшего наблюдения пациент был недоступен.

Возобновление прежней клинической симптоматики *через 3 мес. и более* после ОРЭМ при отсутствии новых клинических или нейровизуализационных данных (старые очаги на МРТ могут увеличиваться в размерах) соответствует понятию ***возвратный ОРЭМ***. При этом после завершения кортикостероидной терапии по поводу ОРЭМ должно пройти *не менее 1 мес.*

Мультифазным ОРЭМ можно считать новый эпизод заболевания, развившийся *не ранее чем через 3 мес.* после первого и *не ранее 1 мес.* после прекращения лечения стероидами, отвечающий критериям ОРЭМ, с вовлечением новых зон головного и спинного мозга, что подтверждается клинически и при МРТ. МРТ помимо новых очагов должна обнаруживать полное или частичное разрешение старых.

Таким образом, и возвратный, и мультифазный варианты должны отвечать критериям ОРЭМ. Единого мнения о том, может ли мультифазный ОРЭМ состоять из более чем 2 эпизодов, нет, так как большее число эпизодов заставляет предполагать развитие РС. Вероятно, для окончательного

утверждения такого разделения ОРЭМ необходимы длительные наблюдения в течение 10–20 лет.

В 2% случаев ОРЭМ представлен сверхострой молниеносной формой – *острым некротизирующим геморрагическим лейкоэнцефаломиелитом,* описанным B.Hurst в 1947 г. Это редкое заболевание с поражением ЦНС, которое развивается апоплектиформно, чаще всего через несколько дней после ОРВИ. Оно обычно начинается с резкого подъема температуры тела и ригидности мышц шеи, за которыми следует быстрое прогрессирование очаговой неврологической симптоматики. В ЦСЖ повышена концентрация белка, определяется нейтрофилез, мононуклеарные клетки, иногда – эозинофилы и эритроциты. Патоморфологическое исследование выявляет множественные перивентрикулярные геморрагии, содержащие полиморфноядерные и мононуклеарные клетки, интенсивную фибриновую экссудацию и некроз сосудов. МРТ выявляет в белом веществе больших полушарий и мозжечка множественные асимметричные очаги демиелинизации с кровоизлияниями. Клиническая картина сходна с ОРЭМ, за исключением тяжести процесса, который может привести к развитию отека мозга, коматозного состояния и смерти за 1–5 дней. Однако возможен и более благоприятный исход при своевременном лечении различными комбинациями кортикостероидов, внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), циклофосфана и плазмафереза.

Стандарта терапии ОРЭМ не существует ни для детей, ни для взрослых, так как рандомизированные, контролируемые испытания эффективности его лечения различными препаратами не проводились. Наиболее часто при ОРЭМ используются кортикостероиды – внутривенное введение метилпреднизолона в дозе от 10–30 мг/кг до 1000 мг или дексаметазона по 1 мг/кг в течение 3–5 дней с последующим переходом на пероральный прием, убывающий в течение 4–6 нед. Подобная схема лечения в 50–80% случаев приводит к полному выздоровлению. Возможно применение ВВИГ или сочетание их с кортикостероидами. Иногда ВВИГ назначают при неэффективности гормонов или при возвратном ОРЭМ в случае, когда 1-й эпизод уже был пролечен кортикостероидами. ВВИГ назначают в дозе 1–2 г/кг однократно или в течение 3–5 дней. Обычно такое лечение хорошо переносится. Имеется лишь несколько описаний применения плазмафереза при ОРЭМ, который назначался при тяжелых его формах и неэффективности кортикостероидов [2, 5, 6, 13, 15–17, 20, 29, 31, 34, 42, 43].

5.2. Ретробульбарный неврит

Острое или подострое поражение зрительного нерва может быть дебютом оптикомиелита (см. ниже).

В случае изолированного двустороннего РБН его следует прежде всего дифференцировать с болезнью Лебера – наследственной невропатией зрительного нерва. Данное заболевание наследуется по материнской линии

и обусловлено мутацией митохондриальной ДНК. Болезнь характеризуется острой или подострой двусторонней утратой зрения в основном у молодых мужчин (женщины составляют только 1% среди этих больных) чаще на 2–3-й декаде жизни, однако может возникнуть и в более широком возрастном диапазоне – от 5 до 65 лет. Иногда отмечаются незначительные ремиссии, а в редких случаях возможно спонтанное возвращение зрения к норме. В острой стадии болезни Лебера диагноз, в основном, базируется на офтальмоскопической картине глазного дна, где можно обнаружить телеангиоэктатическую микроангиопатию и перипалиллярный отек. Большие трудности представляют случаи атрофии Лебера, протекающие по типу РС, когда к зрительным нарушениям присоединяются неврологические симптомы – спастичность, атаксия, изменение рефлексов и т.д. Для таких состояний предложен термин «болезнь Лебера плюс». Встречаемость атрофии Лебера среди случаев РБН достаточно велика – у 20% пациентов с двусторонним РБН обнаруживаются положительные результаты генетического обследования. Важным признаком болезни Лебера являются характерные изменения биоэлектрических потенциалов, выявляемые при электроретинографии. Кроме того, при болезни Лебера первичное повреждение зрительного нерва локализовано в интраокулярной части нерва, что может быть обнаружено при МР-исследовании, а не ретробульбарно, как при РС. Поскольку частота встречаемости больных с болезнью Лебера среди пациентов с РБН достаточно высока, во всех случаях резистентности к кортикостероидной терапии необходимо возвращаться к дифференциальной диагностике РС с этим заболеванием.

Иногда РБН приходится дифференцировать с *синдромом Сюсака – вестибулокохлеоретинальной васкулопатией.* МРТ-картина этого заболевания весьма напоминает таковую при РС – выявляются гиперинтенсивные очаги, расположенные перивентрикулярно и в мозолистом теле. Эти очаги представляют собой мелкие инфаркты мозгового вещества. Одним из основных проявлений этого заболевания, как и при РБН, является снижение остроты зрения. Однако при синдроме Сюсака, помимо этого, имеется двусторонняя потеря слуха, а офтальмологическое обследование выявляет инфаркты сетчатки.

Клинику РБН может напоминать *нейроретинит* – воспалительная невропатия зрительного нерва, вовлекающая сетчатку. Это заболевание проявляется нарушением цветового зрения и ограничением полей зрения. Боли в глазу редки. Нейроретинит описан в 1916 г. Лебером под термином «звездчатая макулопатия». «Звездочки» на глазном дне представляют собой экссудаты липидов и обычно появляются через дни или недели после развития ограничения полей зрения, которые могут быть различными, но чаще всего выявляется слепая центральная скотома. Одновременно с формированием «звездочек» развивается отек зрительного нерва. У половины больных развитию нейроретинита предшествует инфекция (чаще ОРВИ). Заболевание, как правило, развивается на 3-й и 4-й декаде жизни и одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Оно самостоятельно

проходит через 6–8 нед., хотя «звездочки» остаются на 6–12 мес. Стойкое снижение зрения бывает очень редко.

При развитии острого двустороннего РБН следует также проводить дифференциальную диагностику с *токсической и медикаментозной невропатией зрительного нерва.*

Токсическая невропатия зрительного нерва чаще всего обусловлена отравлением метиловым спиртом, когда наблюдается картина типичного острого РБН в сочетании с поражением внутренних органов. При своевременном и адекватном лечении возможно полное восстановление зрения. Диагностика отравления метиловым спиртом с учетом анамнеза и яркости клинической картины не представляет трудностей. Однако даже при благоприятном исходе возможна хронизация процесса с ремиттирующим течением, напоминающим РС.

Поражение зрительного нерва, проявляющееся типичным РБН, возможно и при применении некоторых лекарственных препаратов. *Препараты, вызывающие поражение зрительных нервов*, можно разделить на 2 группы: 1) вещества, вызывающие поражение зрительного нерва с возникновением центрального дефекта поля зрения (*транквилизаторы, антибиотики, дигоксин*); 2) вещества, вызывающие сужение полей зрения (*аспирин, хинин*). Подобное действие упомянутые лекарства оказывают при передозировке, длительном применении или повышенной индивидуальной чувствительности. Клинические проявления РБН при медикаментозном поражении не отличаются от течения типичного РБН при РС. При отмене препарата происходит быстрое и полное восстановление.

Помимо перечисленных причин развития РБН он может возникать при *цитомегаловирусных инфекциях, нейросифилисе, токсоплазмозе, синдроме Гийена–Барре, ветряной оспе,* после *противовирусной вакцинации.* Однако во всех таких случаях клиническая картина и течение основного заболевания позволяют достаточно просто отдифференцировать поражение зрительного нерва от РБН при РС.

При развитии острого одностороннего РБН следует исключать *системную красную волчанку (СКВ), ишемическую невропатию зрительного нерва и патологию придаточных пазух носа.*

При *СКВ* в 10% случаев возможно вовлечение в процесс черепных нервов, в том числе и зрительного. Нередко РБН при СКВ приобретает рецидивирующее течение. Кроме того, СКВ, как и РС, часто возникает у женщин от 20 до 40 лет. Дифференциальный диагноз с СКВ будет приведен ниже.

При ишемической невропатии зрительного нерва, обусловленной *гигантоклеточным артериитом*, обязательным признаком заболевания наряду с ускоренной СОЭ является интенсивная боль при пальпации височной артерии. При исследовании глазного дна выявляются бледность и отечность диска зрительного нерва. Спонтанное выздоровление и восстановление зрения после ишемической невропатии любой этиологии редко. У молодых пациентов причиной развития ишемической невропатии

зрительного нерва могут быть также *артериальная гипертензия* и *сахарный диабет.*

Анатомическое взаимоотношение между костным каналом зрительного нерва и придаточными пазухами носа создает идеальные условия для вовлечения в процесс, при их патологии, зрительного нерва. Его костный канал большей частью граничит с задними клетками решетчатого лабиринта и с основной пазухой и отделен от них тонкой костной стенкой, пронизанной сосудами. Клиника *риногенного РБН* ничем не отличается от течения РБН иного происхождения. Описаны случаи типичного РБН со снижением зрения и болью в глазу при *мукоцеле сфеноидального синуса.* Диагностика затрудняется еще и тем, что эта опухоль хорошо «откликается» на лечение кортикостероидами. Однако при прекращении лечения острота зрения продолжает снижаться, в отличие от РБН, обусловленного РС [2, 5, 6, 8, 16, 17, 19, 31, 32, 43].

5.3. Воспалительные и гранулематозные заболевания

5.3.1. Поперечный миелит

Острое или подострое нерецидивирующее воспалительное поражение спинного мозга, вовлекающее как белое, так и серое его вещество, как правило, на протяжении нескольких сегментов. Заболевание начинается с болей в шее или спине, к которым в течение нескольких часов или суток присоединяются чувствительные нарушения, парезы и тазовые расстройства. При остром развитии заболевания иногда в его начале глубокие рефлексы исчезают вследствие спинального шока, и лишь позднее развивается гиперрефлексия. Примерно в 40% случаев поперечный миелит развивается после инфекции – гриппа, кори, ветряной оспы, краснухи, эпидемического паротита; инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусами. Возбудителей часто не удается выделить, так как поражение нервной системы развивается в период восстановления после инфекции. Это дает основание полагать, что поперечный миелит, как и рассеянный склероз, обусловлен аутоиммунной реакцией, возникающей в ответ на инфекцию, а не непосредственным действием инфекционного агента на нервную ткань.

МРТ выявляет заметное утолщение спинного мозга и диффузное или многоочаговое повышение интенсивности сигнала в Т2-режиме, а также накопление контраста при проведении МРТ в режиме Т1. В ЦСЖ обычно определяется выраженный лимфоцитарный цитоз – до нескольких сотен клеток в 1 мм^3; при тяжелом и быстро прогрессирующем течении поперечного миелита цитоз может быть нейтрофильным. Содержание белка также обычно повышено.

РС может дебютировать развитием КИС в виде поперечного миелита. Однако в этих случаях обычно не наблюдается полного поперечного поражения спинного мозга и не отмечается столь выраженного цитоза и по-

вышения уровня белка в ЦСЖ. Правильной диагностике РС может помочь также обнаружение характерных для него МРТ-изменений в головном мозге и определение ОАТ в ЦСЖ [6, 16, 17, 32, 34].

5.3.2. Оптикомиелит (синдром Девика)

Французский невролог Евгений Девик описал 45-летнюю женщину, у которой на фоне кишечной инфекции развилась сонливость, слабость в конечностях и головная боль. Через 3 нед. слабость достигла степени плегии, и развилось двустороннее поражение зрительных нервов с выраженным отеком глазного дна и кровоизлияниями в сетчатку. Пациентка умерла. При аутопсии был обнаружен острый миелит и двусторонний неврит зрительных нервов. Такая комбинация морфологических находок получила название «оптикомиелит» (ОМ). В 1894 г. ученик Девика F. Gault представил в Лионе докторскую диссертацию «Острый оптикомиелит» с описанием 17 случаев развития двустороннего неврита зрительных нервов и миелита как единственных проявлений поражения ЦНС. С тех пор билатеральный неврит зрительных нервов в сочетании с поперечным миелитом рассматривался как монофазное фульминантное заболевание, являющееся классическим вариантом синдрома (болезни) Девика. Долгое время ОМ считался одним из злокачественных вариантов РС, его также называли «азиатским вариантом» РС, так как наиболее часто он встречался в юго-восточной Азии. Лишь к концу XX в. стало ясно, что оптикомиелит Девика является самостоятельным заболеванием.

В настоящее время допускается возможность одностороннего неврита зрительного нерва, не синхронное во времени развитие зрительной и спинальной симптоматики, а также повторы обострений ОМ. У пациентов с классическим одномоментным развитием зрительной и спинальной симптоматики чаще отмечается монофазное течение (в 15–25% случаев). Атаки рецидивирующего ОМ, который встречается в 75–85% случаев, могут возникать с интервалами в месяцы или годы. Тенденция к обострениям проявляется рано: в течение 1 года они наблюдаются у 55% больных, в течение 3 лет – у 78%, в течение 5 лет – у 90%. Средняя продолжительность жизни больных с монофазным течением ОМ составляет 16,9 лет, а с рецидивирующим – 7,7 лет. Прогноз при ОМ хуже, чем при РС: инвалидизация нарастает достаточно быстро, и через 5 лет половина больных не могут ходить без поддержки или имеют одностороннюю слепоту. В дебюте заболевания симптоматика обычно более тяжелая, чем это бывает при РС. Обострения же протекают, как правило, с менее выраженной симптоматикой.

ОМ наиболее распространен в азиатской популяции, среди лиц белой расы он составляет менее 1% всех демиелинизирующих заболеваний. Значительно чаще он встречается у женщин (ж:м = 2–8:1), и 80% ремиттирующих случаев также описаны у женщин. Средний возраст, в котором развивается монофазный ОМ, составляет 29 лет, а ремиттирующий обычно дебютирует в конце 4-й декады жизни, т.е. на 10 лет позже, чем обычно развивается РС. Имеются единичные описания семейных случаев ОМ.

В 30–50% случаев развитию ОМ предшествует вирусная инфекция. Весьма нередко ОМ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями – синдромом Шегрена, тиреоидитом, СКВ и другими.

При ОМ клиническая картина острого поперечного миелита развивается в течение 1–14 дней. Пара- или тетрапарез сопровождается проводниковыми нарушениями чувствительности (70%), могут быть и сфинктерные расстройства (60%), при этом признаки компрессии спинного мозга отсутствуют. Наибольшую опасность представляют нарушения дыхания при очагах в шейном отделе спинного мозга с распространением на продолговатый мозг, что проявляется некупируемой икотой, тошнотой, рвотой, системным головокружением, нистагмом. Поражение продолговатого мозга может приводить к летальному исходу.

При ОМ зрительный нерв страдает значительно чаще и грубее, чем при РС. РБН может начинаться с односторонней (в 20%) или билатеральной (в 40%) боли в глазах, за которой следует снижение остроты зрения разной степени выраженности, что сопровождается отеком дисков зрительных нервов, которого, как правило, не бывает при других формах РБН и у больных РС.

МРТ обнаруживает очаги поражения в зрительных нервах, хиазме и спинном мозге, преимущественно в шейном и верхнегрудном его отделах. Эти спинальные очаги, видимые как гиперинтенсивные в Т2-режиме, занимают более половины поперечника спинного мозга с вовлечением 3 и более сегментов, захватывают как белое, так и серое вещество, накапливают контраст в центре. У некоторых пациентов обнаруживаются и гипоинтенсивные в Т1 очаги в спинном мозге.

При РС, напротив, 80% очагов локализуется в белом веществе (задние и боковые канатики). Таким образом, при ОМ в значительно большей степени страдает серое вещество.

Такое обширное поражение спинного мозга при обычном течении РС чрезвычайно редко.

Ранее считалось, что очаги демиелинизации в головном мозге, помимо зрительных нервов и зрительной хиазмы, при ОМ обнаруживаются крайне редко, однако описания случаев этого заболевания последних лет показывают, что МРТ обнаруживает церебральные очаги более чем у половины больных (60%). Очаги, как и при РС, могут быть расположены перивентрикулярно, но овальные, овоидные или перпендикулярно ориентированные к коре очаги, характерные для РС, не описываются. Таким образом, наиболее информативными при дифференцировке ОМ с РС являются наличие большого очага в спинном мозге и изменения в головном мозге, не отвечающие критериям РС (чувствительность – 94% и специфичность – 96%).

ОМ отличается от РС и по составу ЦСЖ: ОАТ в ликворе обнаруживаются лишь в 20–30%, но лимфоцитарный цитоз может достигать 600 клеток в 1 мм^3. В 2004 г. V. Lennon обнаружил специфичные только для этого заболевания АТ, относящиеся к IgG, – NMO-IgG. Мишенью для них является белок аквапорин-4, входящий в состав мембранных каналов, регули-

рующих водный баланс нервной клетки. Аквапорин-4 локализован на отростках астроцитов, связанных с эндотелием церебральных микрососудов, и определяет гомеостаз жидкости в ЦНС. Это позволяет рассматривать ОМ как обусловленную В-клетками аутоиммунную каналопатию, патофизиологически отличную от РС. Выявление АТ, специфичных для оптикомиелита, входит в современные диагностические критерии данного заболевания. Подобные антитела определяются у 52% больных с идиопатическим возвратным выраженным миелитом и у 25% больных с возвратным идиопатическим РБН. Это предполагает, что определенное количество этих случаев относятся к ОМ и являются вариантом неполного его развития. Иммунный ответ ЦНС при ОМ отличается от такового при РС. Уровень ММП-9 в ЦСЖ повышен при острой атаке РС, но снижен при ОМ. Уровень тканевого ингибитора ММП в ЦСЖ понижен при РРС, но не при ОМ. Таким образом, механизмы повреждения тканей при этих двух заболеваниях различны.

Имеются и морфологические различия: при РС определяются очаги демиелинизации с минимальным отеком, макроскопически поражается только белое вещество, нет изменений сосудов; в случае же ОМ демиелинизация сопровождается выраженным отеком с образованием полостей и некроза как в белом, так и в сером веществе, стенки сосудов утолщены и гиализированы, может быть нарушена их целостность, что сопровождается кровоизлияниями.

В настоящее время предложены новые диагностические критерии оптикомиелита, обладающие 99% чувствительностью и 90% специфичностью: наличие выраженного неврита зрительного нерва со значительным снижением зрения и острого миелита с развитием умеренной или выраженной слабости в ногах, а также 2 из 3 следующих признаков: 1) очаг демиелинизации в спинном мозге, занимающий более 3 его сегментов; 2) выявление АТ, специфичных для ОМ (к аквапорину-4); 3) МРТ-картина головного мозга, не типичная для РС.

Смертность при ОМ, в противоположность типичному РС, очень высока и достигает в остром периоде 20%, а в течение 5 лет – 35–50%. Те же пациенты, которые выживают, имеют выраженный неврологический дефицит. Все вышеописанные особенности синдрома Девика и дают основание к выделению этой формы как отдельной нозологической единицы.

Терапия ОМ, в основном, ограничена купированием обострений. Как и при РС, наиболее распространена внутривенная кортикостероидная пульс-терапия с введением 1000 мг *метилпреднизолона* в течение 5–7 дней. В небольших исследованиях показана также эффективность *плазмафереза* и *ВВИГ*.

При клинической картине восходящего шейного миелита с высоким риском развития дыхательных нарушений к кортикостероидной терапии добавляют плазмаферез, который проводят через день, в объеме 5,5 мл/кг веса. Ретроспективный анализ эффективности применения плазмафереза при ОМ показал, что у 6 из 10 пациентов наблюдается умеренное или вы-

раженное улучшение. Возможно применение сочетания *азатиоприна* (2,5–3 мг/кг) с *преднизолоном* (1 мг/кг). Применение подобной комбинации у 7 больных привело к отсутствию у них обострений в течение 18 мес. наблюдения.

Предпринимаются и попытки поиска способов превентивной терапии, которые пока ограничены весьма малым числом наблюдений. Отдельные исследования говорили о неэффективности иммуномодулирующей терапии для профилактики повторных атак ОМ. Объяснением этому может служить тот факт, что основным патогенетическим фактором развития ОМ является нарушение гуморальных, а не клеточных, как при РС, иммунологических механизмов. Однако в последнее время появились данные (безусловно, нуждающиеся в подтверждении) о том, что эффективность *интерферонов бета* при оптикомиелите сходна с таковой при «классическом» РС.

У 5 пациентов на фоне применения *митоксантрона* в дозе 12 мг/м^2 также было отмечено снижение частоты обострений и активности процесса, определяемой при МРТ.

Одним из наиболее обнадеживающих средств терапии при ОМ является *ритуксимаб* – моноклональные антитела, снижающие число циркулирующих В-лимфоцитов.

Имеется описание 8 пациентов, получавших еженедельно по 375 мг/м^2 ритуксимаба внутривенно. 6 больных в течение 12 мес. оставались без обострений, у 7 улучшилось состояние, балл EDSS снизился с 7,5 до 5,5. Отмечалась хорошая переносимость препарата. Следует, однако, отметить, что при назначении ритуксимаба по поводу иных аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидного артрита) были зарегистрированы 23 случая развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Приводим описание пациентки, наблюдавшейся в нашей клинике.

Больная П., 42 года, поступила в клинику с жалобами на онемение, чувство стягивания, неприятные ощущения в виде жгучих болей при прикосновении к коже ног, «покалывания» в ногах и аногенитальной области; периодическую задержку мочи, выпадение верхней половины поля зрения в левом глазу.

Из анамнеза известно, что за месяц до поступления на фоне длительной психотравмирующей ситуации появилось онемение в левой стопе. В течение 2–3 нед. оно распространилось на обе ноги, аногенитальную область и нижнюю часть живота, появилась периодическая задержка мочи при мочеиспускании, а еще через неделю остро развилось нарушение зрения на левый глаз в виде выпадения верхней половины поля зрения. Проведенная МРТ головного мозга не выявила патологии в FLAIR-, T1- и T2-режимах. При МРТ грудного отдела спинного мозга определялся гиперинтенсивный МР-сигнал в T2-режиме на уровне $D_3 - D_8$ и $D_{11} - D_{12}$.

Из сопутствующих заболеваний необходимо отметить хронический лимфоцитарный тиреоидит. Аллергологический анамнез не отягощен. Бабушка пациентки по материнской линии страдала миеломной болезнью, сын наблюдается по поводу лимфогранулематоза.

При поступлении в клинику в неврологическом статусе выявлялись: снижение прямой реакции на свет левого зрачка, верхняя гемианопсия в левом глазу; анизорефлексия на конечностях с акцентом слева, положительный симптом Бабинского на левой стопе, симптом Тремнера на левой кисти; парестезии, аллодиния, гипестезия проводникового характера слева до уровня $D_7 - D_8$ с гиперестезией и элементами гиперпатии в левой стопе; эпизодические проявления сфинктерно-детрузорной диссинергии.

Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма – без патологии. Ревмопробы и иммуноглобулины классов A, G, M в норме. ЭКГ – в норме. Исследование гормонов щитовидной железы выявило повышение антител к тиреопероксидазе до 450 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл).

Нейроофтальмологическое исследование: Vis OD = 1,0, Vis OS =0,02. Поля зрения: справа границы в норме, слева – центральная абсолютная скотома, сливающаяся с дефектом верхней половины поля зрения. Глазное дно: в правом глазу без патологии, в левом – диск зрительного нерва гиперемирован, границы стушеваны, сосуды извиты, особенно вены. Очаговой патологии сетчатки не определяется.

Исследование вызванных потенциалов показало поражение левого зрительного нерва и быстропроводящих волокон с ног.

В цереброспинальной жидкости выявлен лимфоцитарный цитоз – 38 клеток в 1 мм³, содержание белка в норме – 0,22‰.

Анализ симптоматики и данных параклинического обследования (подострое развитие сенсорных расстройств проводникового характера, нейрогенные нарушения функций тазовых органов, неврит левого зрительного нерва, очаговые изменения в грудном отделе спинного мозга) позволил предположить диагноз ОМ. Также нельзя было полностью исключить острый рассеянный энцефаломиелит и дебют рассеянного склероза.

Начата пульс-терапия метипредом по 1000 мг №5 ежедневно. На фоне лечения состояние продолжало быстро ухудшаться: в течение 3 дней развились амавроз слева и плегия в правой ноге, появились сегментарные нарушения чувствительности в области сегментов $C_2 - C_3$ и задержка мочеиспускания, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря. Больная перестала себя обслуживать. В связи с ухудшением состояния продолжена гормональная терапия – двукратное введение по 2000 мг метипреда, на фоне которой отмечен положительный эффект: улучшилось зрение до счета пальцев у лица, сила в правой ноге наросла до 4,5 балла, восстановились функции тазовых органов, значительно уменьшились сенсорные нарушения. Появилась возможность самообслуживания. В связи с развившимся на фоне гормональной терапии стероидным диабетом и синдромом Кушинга введение метипреда было прекращено и пациентке было проведено 5 сеансов плазмафереза. Однако через 2 нед. состояние вновь ухудшилось: из-за выпадения глубокой чувствительности развилась тяжелая сенситивная атаксия в туловище и конечностях, стереоанестезия в кистях, вновь снизилась острота зрения на левый глаз, остро развился глубокий спастический тетрапарез, появились симптомы дисфункции ствола мозга в виде тошноты, рвоты, неукротимой икоты, ощущения нехватки воздуха, а также рецидивировал центральный невропатический болевой синдром, проявлявшийся болезненным чувством стягивания грудной клетки, усилением аллодинии и гиперпатии в ногах; отмечалось периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр.

При повторном проведении МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга выявлены зоны гиперинтенсивного сигнала в Т2-режиме и изоинтенсивного в Т1-режиме с уровня продолговатого мозга до сегмента D_2 спинного мозга. После введения контрастного вещества определялось частичное его накопление в продолговатом мозге и сегментах $C_4 - C_6$, D_2 спинного мозга. Повторное исследование цереброспинальной жидкости: лимфоцитарный цитоз – 21 клетка в 1 мм³, белок 0,29‰. Антитела к вирусу простого герпеса I и II типа, вирусу *Varicella zoster*, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр в цереброспинальной жидкости и крови не обнаружены.

Вновь была назначена внутривенная пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг №5 ежедневно (под контролем показателей гликемии), затем прием преднизолона внутрь 100 мг со снижением дозы по 20 мг через день до 40 мг, затем снижение по 5 мг через день до поддерживающей дозы 15 мг ежедневно. На фоне данной терапии регрессировали стволовые нарушения, наросла сила в конечностях до 3–4 баллов, уменьшилась тяжесть нарушений чувствительности, зрение улучшилось до счета пальцев на расстоянии 1 м, появилась возможность сидеть, стоять с поддержкой в течение нескольких минут. Но через 20 дней стволовые симптомы вновь рецидивировали в виде выраженного системного головокружения, возникающего при любой перемене положения тела, постоянной икоты, тошноты, мозжечковой дисфункции в конечностях. Вновь проведена пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг №3 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона по 40 мг через день. Также проводилось симптоматическое лечение невропатических болей: пациентка принимала финлепсин 600 мг/сут., нейронтин 900 мг/сут., тиаприд 300 мг/сут.; в целях профилактики развития пневмонии на фоне гиподинамии получала антибактериальную терапию: цефазолин – 1 г 2 раза в/м, абактал – 800 мг 2 раза.

На фоне лечения состояние пациентки постепенно стабилизировалось, наросла сила в конечностях до 4 баллов, уменьшились сенситивная атаксия и стереоанестезия, выраженность невропатических болей. Больная стала себя обслуживать, самостоятельно стоять и ходить с опорой. Выписана из клиники на поддерживающей дозе 40 мг преднизолона через день, при гликемии 4,5–6,5 ммоль/л.

Наблюдение в динамике через 3 мес. выявило дальнейший регресс симптомов: больная ходит без опоры, выполняет домашнюю работу.

Таким образом, у пациентки подостро развились неврит зрительного нерва, миелит с вовлечением грудного и шейного отделов спинного мозга и поражение продолговатого мозга. Заинтересованность этих отделов ЦНС проявлялась клиническими симптомами и была подтверждена нейровизуализационными методами исследования и методом ВП. Течение заболевания в данном случае можно рассматривать как единый эпизод. Пациентка находилась в стационаре около 3 мес., и за это время у нее отмечались 4 периода ухудшения состояния. Вероятно, это связано с сохранявшейся активностью патологического процесса, несмотря на проведение кортикостероидной терапии. Хотя в данном случае все же удалось достичь значительного регресса симптоматики, остается значительный риск развития рецидивов заболевания в дальнейшем. Такое предположение основано на том, что женский пол, возраст, в котором развилось заболевание

(42 года), и наличие сопутствующего аутоиммунного тиреоидита являются факторами риска рецидивирующего течения ОМ. В дальнейшем в случае развития обострения при возможности целесообразно применение иммуносупрессоров [10, 16–18, 21, 24, 28, 32, 33, 44, 45].

5.3.3. Саркоидоз

Помимо изолированного вовлечения лицевого нерва при саркоидозе поражение нервной системы другой локализации встречается редко (менее чем в 5% случаев). Интракраниальные гранулемы проявляются клиникой объемных образований или симптомами гидроцефалии. Однако диффузное поражение мозговых оболочек при саркоидозе может приводить к появлению психических расстройств, эпилептических припадков и очаговых симптомов поражения полушарий и ствола головного мозга. Примерно в 6% случаев симптомы поражения ЦНС являются первыми признаками саркоидоза. Такая симптоматика требует проведения дифференциальной диагностики с РС. Тем более что в начальной фазе саркоидоза возможны ремиссии, а многие клинические проявления его нивелируются при проведении стероидной терапии. Однако при наличии грубой неврологической симптоматики у больных саркоидозом спонтанных ремиссий не бывает. Наличие таких симптомов, как нарушение обоняния, слабость лицевой мускулатуры, глухота, прогрессирующее снижение зрения, гораздо более характерно для саркоидоза, чем для РС.

Саркоидоз может вызывать изолированную невропатию зрительного нерва, что сопровождается снижением зрения и болью в одном или обоих глазах. Это требует проведения дифференциальной диагностики с РБН при РС. Зрительный нерв при саркоидозе может повреждаться вследствие различных причин: повышения внутричерепного давления, увеита, компрессии его гранулематозным образованием. Исследование полей зрения при саркоидозе часто выявляет их концентрическое сужение (тогда как для РС характерны центральные скотомы), острота зрения снижена не столь значительно, как при РС, и ухудшение зрения развивается непрерывно, без ремиссий.

Проведение дифференциального диагноза с РС необходимо и в случае развития при саркоидозе прогрессирующей миелопатии. Спинной мозг при этом заболевании может сдавливаться как экстра-, так и интрадуральными гранулемами, что ведет к развитию прогрессирующего нижнего спастического парапареза. Миелография или МРТ выявляют компрессию спинного мозга. При проведении МРТ с контрастом отмечается диффузное накопление его в оболочках мозга и в перивентрикулярном белом веществе.

Лабораторные исследования при саркоидозе обнаруживают гиперкальциемию и гиперглобулинемию. В ЦСЖ определяется цитоз и довольно значительное увеличение содержания белка. Кроме того, наличие признаков саркоидоза вне нервной системы тоже помогает правильной диагностике [7, 17, 20, 26, 41].

5.3.4. Нейроборрелиоз

Вовлечение нервной системы в патологический процесс на фоне соматических расстройств при лаймской болезни чаще всего проявляется одно- или двусторонним поражением лицевого нерва. В редких случаях нейроборрелиоз может проявляться клинической картиной, очень схожей с РС: развиваются дизартрия, спастический тетрапарез и атаксия. На начальных этапах заболевания часто отмечается повышенная утомляемость, но в отличие от утомляемости при РС она не зависит от повышения температуры тела или окружающей среды. Эту необычную форму нейроборрелиоза так и называют – «демиелинизирующее заболевание, напоминающее РС». На МРТ выявляются гиперинтенсивные в Т2 очаги, расположенные, как и при РС, в белом подкорковом веществе и перивентрикулярно.

Однако в ЦСЖ при лаймской болезни определяется плеоцитоз и значительное повышение белка. Повышение в крови титров антител к боррелиям не может служить доказательством наличия данной спирохетной инфекции, поскольку в эндемических районах оно наблюдается среди 10–20% здоровых людей. Причинная взаимосвязь между прогрессирующей неврологической симптоматикой и боррелиозом может быть установлена при обнаружении антител к боррелиям в ЦСЖ. В этих случаях показана терапия высокими дозами пенициллина [16, 17, 23, 29, 36].

5.3.5. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

Поражение нервной системы при СПИДе чаще происходит на поздней его стадии, когда развивается прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (см. ниже), проявляющаяся нервно-психическими расстройствами и очаговым неврологическим дефицитом, иногда неотличимым по клинике от РС. Но в 10% случаев неврологическая симптоматика может являться первой манифестацией СПИДа, при этом признаки поражения нервной системы развиваются через несколько дней или месяцев после инфицирования. Вероятной причиной этого является первичная виремия и аутоиммунный или воспалительный ответ на инфекцию. Непосредственное поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) приводит к развитию подострого энцефалита с участками демиелинизации, проявляющегося прогрессирующей деменцией и очаговым неврологическим дефицитом и часто очень схожего с РС по картине МРТ. Однако ОАТ в ликворе не выявляются. Для правильной диагностики необходимо определение в сыворотке крови антител к ВИЧ.

Наиболее часто при ВИЧ-инфекции отмечается так называемый ВИЧ-ассоциированный когнитивно-двигательный синдром. Он может протекать в 3 формах: ВИЧ-ассоциированная деменция, ВИЧ-ассоциированная миелопатия и ВИЧ-ассоциированные легкие когнитивные и двигательные расстройства. У больных с ВИЧ-ассоциированной деменцией, как и у части больных с РС, наблюдается деменция подкоркового типа, которая характеризуется замедлением психических процессов, ухудшением вни-

мания, снижением памяти. Могут наблюдаться апатия и ослабление мотиваций. В последующем деменция быстро прогрессирует, возможно присоединение очаговых неврологических симптомов вследствие демиелинизирующего процесса, выявляемого при МРТ. Очаги чаще локализуются в белом веществе больших полушарий, иногда в области межуточного мозга.

При ВИЧ-ассоциированной миелопатии двигательные расстройства преобладают в ногах, возможны нарушения чувствительности по проводниковому типу (что при РС отмечается довольно редко). И при ВИЧ-деменции и при ВИЧ-миелопатии в ЦСЖ отмечается плеоцитоз, повышение содержания общего белка и уровня IgG, определяются ОАТ.

Третья форма ВИЧ-ассоциированного когнитивно-двигательного синдрома протекает лишь с незначительными изменениями в моторной и познавательной сферах (повышение сухожильных рефлексов, минимальная мышечная слабость, негрубые нарушения памяти).

При ВИЧ-инфекции может развиваться прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) (см. ниже) [5, 16, 17, 25, 27].

5.3.6. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Вызывается вирусом JC из группы ДНК-содержащих полиомавирусов. Свое название вирус получил по инициалам пациента, из крови которого он был впервые выделен в 1971 г. На 3–4-й декаде жизни АТ к этой группе вирусов обнаруживаются у 75% здоровых людей. Это свидетельствует о том, что в латентном состоянии вирус JC может персистировать в организме. Он реактивируется и приводит к развитию прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) только при нарушении клеточного иммунитета. Для заболевания характерно неуклонно прогрессирующее течение с ранним развитием деменции, экстрапирамидными нарушениями. При МРТ выявляются очаги демиелинизации, часто сливные, асимметрично расположенные перивентрикулярно в белом веществе, в мозолистом теле, мозжечке, реже – в стволе мозга. Однако очаги не накапливают контраст, и ЦСЖ обычно не изменена. Для данного заболевания характерно быстрое прогрессирование с фатальным исходом через несколько месяцев [16, 17, 20, 31].

5.4. Васкулиты

5.4.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное мультисистемное заболевание с тенденцией к ремиссиям и экзацербациям. До введения в практику стероидной терапии основной причиной смерти при СКВ являлись неврологические осложнения, но и в настоящее время от них погибают 20–50% больных. Неврологическая симптоматика при СКВ разнообразна

и развивается в результате как непосредственного вовлечения в процесс нервной системы, так и вторично, вследствие поражения других органов и воздействия лекарств (иммуносупрессоров), применяемых для лечения этого системного заболевания.

Наиболее часты нервно-психические расстройства. Они могут развиться на любой стадии СКВ, но обычно являются ранними проявлениями данного заболевания. Когнитивные нарушения при СКВ, как и при РС, характеризуются преимущественно нарушениями внимания и памяти. Нередки аффективные расстройства в виде депрессии или гипомании. У значительного числа больных СКВ отмечаются мигренеподобные головные боли, развитие которых большинство авторов связывают с волчаночной васкулопатией. Достаточно часто у больных с СКВ отмечаются генерализованные судорожные припадки, иногда с развитием эпилептического статуса. Эпилептические припадки обычно возникают на ранней стадии СКВ, у детей они часто являются первым симптомом этой болезни. Встречаются также поражения черепных нервов, особенно зрительных (см. выше) и глазодвигательных, проявляющиеся птозом, анизокорией, наружной офтальмоплегией и диплопией. Иногда первым проявлением СКВ является миелопатический синдром, который может развиваться по типу острого поперечного миелита. Миелопатия чаще всего обусловлена ишемией спинного мозга на фоне васкулита, но причиной может быть и демиелинизация его проводников. Описаны случаи СКВ, проявляющиеся синдромом оптикомиелита. СКВ может приводить к развитию хореи, которая в четверти случаев служит первым признаком заболевания и иногда на годы опережает диагностику СКВ.

Преобладание среди больных СКВ молодых женщин (женщины болеют в 6–9 раз чаще мужчин), частые жалобы на повышенную утомляемость, разнообразная неврологическая симптоматика делают заболевание весьма напоминающим РС. МРТ головного мозга в Т2-режиме выявляет гиперинтенсивные очаги как в белом, так и в сером веществе, причем в 30% случаев их размер превышает 6 мм, что является весьма характерным также и для РС. Однако обычно неврологические проявления сопровождаются другими системными проявлениями СКВ, и диагностика не представляет трудностей.

Хотя для СКВ не существует специальных диагностических тестов, определенное сочетание клинических и лабораторных признаков позволяет поставить верный диагноз. Этими признаками являются: наличие livedo reticularis, ускоренная СОЭ, лимфо- и тромбоцитопения, антинуклеарные и антимитохондриальные антитела в сыворотке крови, антитела к фосфолипидам, повышенный уровень иммуноглобулина М, ложнопозитивные серологические реакции на сифилис, лекарственная аллергия.

При вовлечении в патологический процесс ЦНС изменения со стороны ЦСЖ отмечаются у 1/3 больных: повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз до 100 клеток в 1 мм^3, у больных с миелопатическим синдромом в ЦСЖ снижен уровень глюкозы. Примерно у 70% боль-

ных в ЦСЖ обнаруживается повышенное содержание иммуноглобулина G, иногда могут определяться и ОАТ. В сомнительных случаях обнаружение в ЦСЖ значительного количества лимфоцитов и повышенного содержания белка помогает в диагностике СКВ [7, 16, 17, 31, 40].

5.4.2. Синдром Шегрена («сухой синдром»)

Аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией и деструкцией слюнных и слезных желез, что ведет к ксеростомии и ксерофтальмии. Синдром Шегрена может быть как вторичным (когда он развивается на фоне другого аутоиммунного заболевания), так и первичным. Наиболее частым неврологическим осложнением является полиневропатия, клинические или субклинические признаки которой выявляются у 50% больных. Поражение ЦНС при синдроме Шегрена встречается примерно в 30% случаев и весьма напоминает ППРС. При обследовании 60 больных с ППРС было обнаружено, что 10 из них соответствовали 4 и более критериям синдрома Шегрена. Вот почему предложено в диагностические критерии ППРС внести данный аутоиммунный синдром как исключающий диагноз РС. Вовлечение ЦНС при синдроме Шегрена может проявляться и многоочаговой симптоматикой (нередки когнитивные нарушения, миелопатический синдром, мозжечковые и псевдобульбарные расстройства), ремиттирующим течением, изменениями вызванных потенциалов и наличием ОАТ в ЦСЖ. Но в отличие от РС, при синдроме Шегрена в большом числе случаев имеется симптоматика, часто доминирующая, поражения и периферической нервной системы, а ОАТ исчезают на фоне проведения стероидной терапии. Кроме того, в ЦСЖ определяется повышение концентрации белка и лимфоцитарный плеоцитоз. Диагностика синдрома Шегрена основана на проведении теста на секрецию слезной жидкости и офтальмологическом обследовании в свете щелевой лампы для выявления характерного нитевидного кератита. При биопсии n. suralis, слюнных желез, кожи и мышц выявляются признаки васкулита [11, 12, 29, 31].

5.4.3. Синдром Бехчета

Мультисистемное заболевание, характеризующееся рецидивирующими язвами в ротовой полости и на гениталиях, а также поражением радужной оболочки глаза. В 1/3 случаев встречается вовлечение ЦНС, которое может проявляться бульбарными и псевдобульбарными нарушениями, сфинктерными расстройствами и тетрапарезом с гиперрефлексией. МРТ в этих случаях выявляет изменения в основании варолиева моста. Такая симптоматика требует проведения дифференциальной диагностики с РС. Иногда заболевание может дебютировать неврологическими расстройствами, но при этом развитие симптоматики сопровождается лихорадкой и головной болью. В отличие от РС, для синдрома Бехчета характерно наличие ускоренной СОЭ, позитивной реакции на С-реактивный белок и плеоцитоз в ЦСЖ [16, 17, 20, 29, 30, 39].

5.4.4. Гранулематозный ангиит нервной системы

Редкий вид васкулита, могущий вызывать развитие ремиттирующего парапареза, что часто сопровождается болевым синдромом, спутанностью сознания и мозжечковыми расстройствами. Для него характерны также головная боль и менингеальный синдром. Кроме того, в отличие от РС, в ЦСЖ обнаруживается плеоцитоз и значительное увеличение концентрации белка. СОЭ не изменена. Ангиография не может помочь в диагностике, так как процесс поражает мелкие вены.

Основанием для подозрения на гранулематозный ангиит нервной системы служит наличие рецидивирующей многоочаговой неврологической симптоматики со значительным плеоцитозом и повышением белка в ЦСЖ без признаков системного заболевания [31, 32].

5.4.5. Узелковый пан- (поли-) артериит

Хроническое системное заболевание с ремиттирующим течением. Его клинические проявления обусловлены мелкими инфарктами или кровоизлияниями в различные органы. При узелковом панартериите в 80% случаев страдают как периферическая, так и центральная нервная система. Чаще развиваются полиневропатии или множественные мононевропатии, но в 40% случаев неврологические проявления заболевания связаны с поражением ЦНС. Оно может проявляться нарушением зрения, диплопией, атаксией. Поражение ЦНС развивается на поздней стадии заболевания, поэтому постановка верного диагноза возможна на основании клинических проявлений поражения других органов – суставов, кожи (образование узелков, являющихся участками воспаления мелких артериол кожи), сердца и т. д. В отличие от РС, при узелковом панартериите имеются изменения в крови: ускорена СОЭ, отмечаются анемия и лейкоцитоз.

В ЦСЖ могут выявляться ОАТ, и картина МРТ при узелковом панартериите может быть очень схожей с таковой при РС. Однако чаще определяются инфаркты в зоне кровоснабжения крупных сосудов, множественные корковые очаги и фокальная корковая атрофия, что свидетельствует в пользу сосудистой природы поражения головного мозга [31, 32].

5.4.6. Гранулематоз Вегенера

Редкое заболевание неизвестной этиологии. Чаще встречается у мужчин. Морфологические изменения состоят в некротизирующем васкулите и гранулематозном воспалении, чаще возникающими вначале в почках и легких; при диссеминации процесса мелкие сосуды могут поражаться повсюду. Неврологические проявления встречаются в 50% случаев – в виде либо периферической невропатии, либо множественной краниальной невропатии. Иногда последняя форма может быть манифестацией заболевания и напоминать РС. Однако и при этом виде гранулематоза имеются значительные изменения формулы крови: анемия, лейкоцитоз, повышенное содержание тромбоцитов, ускоренная СОЭ [31, 32].

5.4.7. Идиопатический ретинальный васкулит

Этиология этого достаточно редкого заболевания неизвестна. Чаще оно возникает у мальчиков и мужчин в возрасте от 10 до 40 лет. Болезнь характеризуется повторными эпизодами перифлебита сетчатки с кровоизлияниями в стекловидное тело, что проявляется внезапным монокулярным снижением зрения, иногда сопровождающимся болью в глазном яблоке, и весьма напоминает клинику ретробульбарного неврита. Сопутствующее поражение ЦНС возникает редко, однако описаны 10 случаев развития картины поперечного миелита и 4 случая возникновения рассеянной неврологической симптоматики. Для данного вида васкулита также характерным является изменение картины крови [16, 17, 31, 32].

5.5. Наследственные и метаболические заболевания ЦНС

5.5.1. Спиноцеребеллярные дегенерации

Спиноцеребеллярные дегенерации – группа заболеваний ЦНС, основной клинической характеристикой которых является прогрессирующее расстройство координации, обусловленное дегенерацией соответствующих афферентных и эфферентных нейрональных систем мозжечка, ствола мозга и спинного мозга. В типичных случаях дифференциальный диагноз между РС и спиноцеребеллярными дегенерациями не вызывает затруднений даже при оценке лишь клинической картины. Большинство их форм начинается, как правило, в детском или подростковом возрасте, характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с частым вовлечением периферической нервной системы. Кроме того, для спиноцеребеллярных дегенераций характерна наследственная отягощенность. Однако в случае атипичных их форм дифференциальная диагностика с РС может быть трудна, поскольку и при спиноцеребеллярных дегенерациях могут обнаруживаться изменения зрительных ВП, а при МРТ можно выявить изменения, напоминающие очаги РС, которые, впрочем, не соответствуют нейровизуализационным критериям РС. Но ОАТ и повышения концентрации иммуноглобулина G в ЦСЖ не обнаруживается. Для подтверждения диагноза какой-либо формы спиноцеребеллярных дегенераций используется молекулярно-генетическое исследование [4, 6, 16, 17, 31, 32].

5.5.2. Наследственные спастические параплегии

Генетически гетерогенная группа заболеваний с разными типами наследования, ведущим клиническим синдромом которых является нижний спастический парапарез. Наследственные спастические параплегии подразделяются на 2 основные группы: изолированная наследственная спастическая параплегия и параплегия «плюс», т.е. заболевание с вовлечением различных отделов головного мозга и других органов.

Наиболее часто встречается *изолированная спастическая параплегия.* Дебют заболевания возможен практически в любом возрасте. На начальной его стадии пациенты жалуются на скованность в ногах и быструю утомляемость в них при ходьбе и беге. Течение болезни – прогрессирующее, с постепенным формированием нижнего спастического парапареза. При этом спастичность в ногах в положении лежа выражена в меньшей степени, чем при ходьбе и преобладает над выраженностью пареза. Иногда могут отмечаться негрубый интенционный тремор, нистагм, императивные позывы к мочеиспусканию, снижение вибрационной чувствительности. Все эти симптомы могут быть проявлением и ППРС, в клинической картине которого нередко также превалирует спинальная симптоматика. Однако в отличие от РС у большинства подобных больных можно проследить наследственный анамнез. Кроме того, отсутствует характерное для РС поражение зрительных нервов (в том числе и по данным ВП), а МРТ не обнаруживает очаговых изменений в головном и спинном мозге.

Из группы параплегий «плюс» необходимо дифференцировать с РС *наследственную спастическую параплегию с нарушением зрения.* Зрительные расстройства при этом заболевании обусловлены пигментной дегенерацией сетчатки или атрофией зрительных нервов. Постепенно нарастающий нижний парапарез может сочетаться с дизартрией, негрубыми мозжечковыми расстройствами, нистагмом, а также с такими совсем не характерными для РС симптомами, как дистальные амиотрофии рук и ног (синдром Кьеллина), глухота, «полая стопа». Важное значение в диагностике имеет электроретинография, выявляющая дегенерацию сетчатки. МРТ головного мозга не выявляет типичных для РС очаговых изменений [4, 6, 16, 17, 31, 32].

5.5.3. ЦАДАСИЛ

ЦАДАСИЛ (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) – наследственное заболевание, основным проявлением которого являются повторные, преимущественно лакунарные, инсульты. Заболевание обусловлено мутацией гена Notch-3 на 19-й хромосоме. Патоморфологической основой ЦАДАСИЛ является дегенерация и утолщение за счет гранулярных эозинофильных отложений средней оболочки мелких артерий мозга, а также сосудов мышц и кожи. ЦАДАСИЛ часто начинается в молодом возрасте с мигренозных приступов. В возрасте 30–40 лет возникают транзиторные ишемические атаки и инсульты, которые у 2/3 пациентов являются лакунарными. После каждого такого эпизода нарастают пирамидные, экстрапирамидные, чувствительные и когнитивные нарушения. На поздних стадиях заболевания примерно у половины больных развивается выраженная деменция, которая является типичным примером подкорковой сосудистой деменции. МРТ выявляет множественные гипоинтенсивные в Т1 и гиперинтенсивные в Т2 очаги в базальных ганглиях, зрительном бугре, варолиевом мосту. Характерными нейровизуализационными признаками ЦАДАСИЛ является расположение очагов в полюсах височных долей и в наружных капсулах [3, 37].

5.5.4. Лейкодистрофии

Х-сцепленная адренолейкодистрофия, и особенно одна из двух ее форм – *адреномиелоневропатия*, могут вызывать трудности при проведении дифференциальной диагностики с РС. Известны формы с началом в зрелом возрасте, характеризующиеся развитием прогрессирующего парапареза с минимальными проявлениями полиневропатии (главным образом, вегетативной). При позднем дебюте заболевания описаны также мозжечковые симптомы, деменция, атрофия зрительных нервов, гемипарез, эпилептические припадки. В ЦСЖ могут обнаруживаться ОАТ. Правильной диагностике в таких случаях может помочь выявление признаков поражения надпочечников или семейный анамнез с указанием на наличие неврологических расстройств. Кроме того, возможно проведение стимуляционного теста, при котором введение АКТГ приводит к снижению уровня кортизола в плазме. В сыворотке крови повышен уровень длинноцепочечных жирных кислот. МРТ выявляет диффузное, а не очаговое, как при РС, поражение белого вещества головного мозга – не только в перивентрикулярных областях, но и в области подкорковых образований, в стволе мозга, мозжечке и спинном мозге (рис. 14).

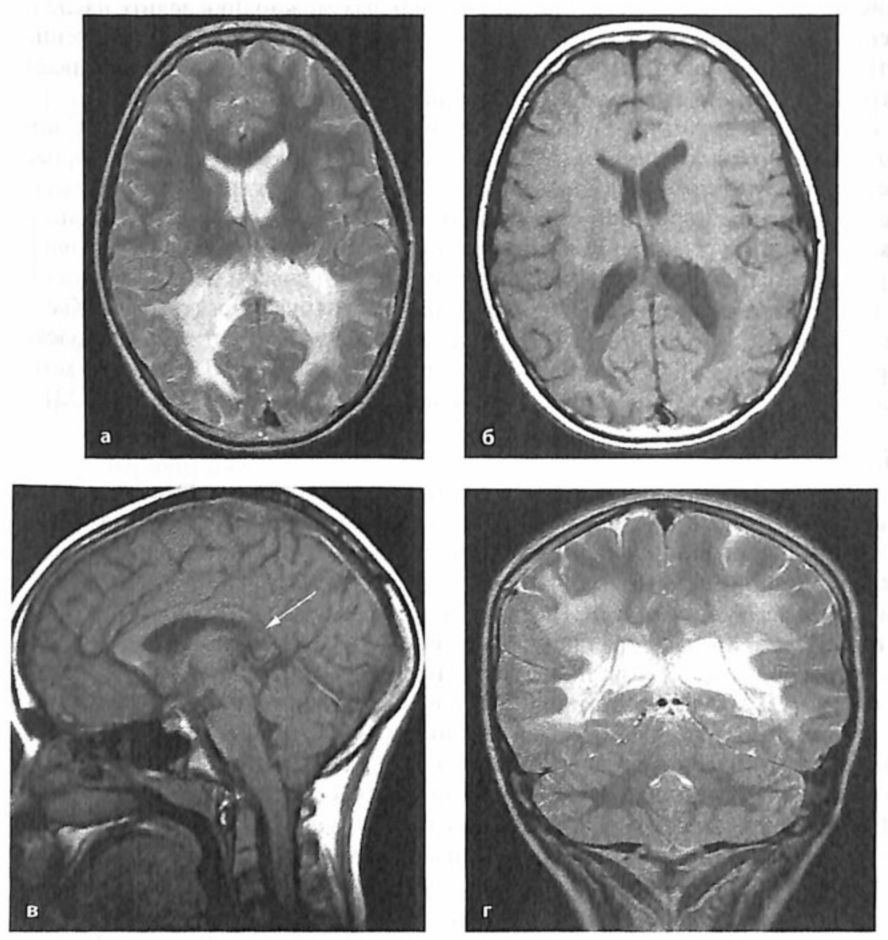


Рис. 14. Х-сцепленная адренолейкодистрофия.
Диффузное, симметричное поражение валика мозолистого тела и белого вещества теменно-затылочных долей.

Сходную с РС клиническую картину может иметь и *метахроматическая лейкодистрофия*, вызванная нарушением в обмене сульфатидов. Эта миелинопатия из группы болезней накопления может приводить к очаговой демиелинизации в полушариях головного мозга, реже – в стволе мозга и мозжечке. Клинически могут отмечаться парезы, атаксия, атрофия зрительных нервов, деменция, психотические расстройства. Отдифференцировать ее от РС помогает наличие других, дополнительных, симптомов: глухоты, мышечных атрофий и периферической невропатии. МРТ выявляет большие, сливающиеся гиперинтенсивные очаги в Т2-режиме, напоминающие РС. Диагноз подтверждается определением гетерохромазии мочи, наличием в ней лейкоцитов и фибробластов и уменьшением количества арилсульфатазы А в крови и моче.

В 1984 г. R. Eldridge и соавт. описали семейный случай лейкодистрофии, весьма напоминающий по клинической картине ППРС. Заболевание у членов этой семьи начиналось в 40–50 лет. Неврологическая симптоматика заключалась в медленном развитии нижнего парапареза с тазовыми нарушениями, признаках поражения мозжечка, аспонтанности. У 2 членов этой семьи отмечалась негрубая атрофия зрительных нервов. В отличие от РС у всех пациентов имелась выраженная периферическая вегетативная недостаточность. При проведении МРТ было обнаружено диффузное поражение белого вещества головного мозга, особенно ярко выраженное в лобно-теменной области и мозжечке. Один из членов семьи умер от пневмонии, и морфологическое исследование ткани мозга (включая электронную микроскопию) не обнаружило никаких специфических изменений, а лишь диффузную дегенерацию белого вещества без признаков ремиелинизации.

Иногда прижизненная диагностика лейкодистрофий, а также проведение дифференциального диагноза с РС сопряжены со значительными трудностями. Приводим собственное наблюдение.

Больной Б., 44 года. За 6 мес. до поступления в клинику появились слабость в ногах, императивные позывы на мочеиспускание, иногда сменявшиеся недержанием мочи, диарея. К врачам не обращался. Близкие пациента отметили, что его движения стали замедленными, отмечалась аспонтанность – большую часть суток пациент предпочитал лежать. Спустя 4 мес. появились глухость голоса и нарушение глотания. Затем присоединилось легкое пошатыва-

ние при ходьбе, усилилась общая слабость. Проведенное МРТ-исследование обнаружило изменения белого вещества головного мозга в Т2-режиме в виде массивных сливающихся очагов, расположенных перивентрикулярно, в мозжечке, в стволе головного мозга (верхние отделы варолиева моста), при отсутствии изменений в Т1-режиме. Эти изменения были расценены как проявления демиелинизации. Учитывая клиническую картину и данные МРТ, амбулаторно был поставлен диагноз РС. Лечения не проводилось. В конце 5-го месяца заболевания внезапно резко усилилась общая слабость, пациент не мог двигаться, перестал контролировать функции тазовых органов, развились афония, анартрия и афагия. Состояние в течение недели оставалось без динамики, больной находился дома, затем поступил в клинику.

При опросе родственников было выяснено, что у отца больного в 50-летнем возрасте появились слабость в ногах, пошатывание при ходьбе, повышенная утомляемость, недержание мочи. Ему был поставлен диагноз РС. Симптомы постепенно прогрессировали, в 57 лет больной перестал ходить, а затем внезапно развилась кома, продолжавшаяся 2 нед. и завершившаяся смертью. Причина смерти не была установлена, аутопсия не проводилась. Аналогичное заболевание было у деда нашего пациента со стороны отца, который умер в возрасте 66 лет. Причина его смерти также не была установлена. У тети больного по отцовской линии отмечались сходные симптомы: слабость в ногах, пошатывание при ходьбе, тазовые расстройства. Возраст, в котором началось заболевание, установить не удалось. К врачу не обращалась. Умерла в возрасте 70 лет от «сердечного приступа».

При поступлении: состояние пациента тяжелое. Температура повышена до 38,1°С, тахипноэ до 40 в мин, стридорозное дыхание. Дыхание в нижних отделах легких резко ослаблено, над всей поверхностью выслушивались сухие свистящие хрипы. Расстройства дыхания носили как периферический, так и центральный характер. Инструкций не выполнял. Глаза были открыты, взор блуждающий, взгляд на окружающих не фиксировал. Речь отсутствовала. Определялся выраженный спастический тетрапарез, грубый псевдобульбарный синдром, тазовые функции не контролировал.

На рентгенограмме легких была выявлена левосторонняя пневмония.

В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз – 12000 в 1 мм^3, остальные показатели были в норме. Биохимический анализ крови выявил диспротеинемию в виде снижения белковой фракции альбуминов до 46,2% (норма 54–62%), повышения альфа-1-фракции до 6,8% (норма 2,7–5,1%) и альфа-2-фракции белков до 17% (норма 7,4–10,2%).

Исследование глазного дна выявило нерезко выраженные застойные диски зрительных нервов.

В день поступления в клинику пациенту было проведено повторное МРТ-исследование в Т1-, Т2- и во FLAIR-режимах, при котором определялись диффузные сливные очаги в перивентрикулярной области, в мозжечке и стволе головного мозга, напоминавшие изменения демиелинизирующего характера. По сравнению с результатами предыдущего исследования существенной динамики не было. В связи с неопределенностью диагноза больному была проведена люмбальная пункция, получена нормальная по составу ЦСЖ (ОАТ и концентрация IgG не определялись по техническим причинам).

Таким образом, имевшиеся у больного нарушения указывали на многоочаговое поражение белого вещества головного мозга. Учитывая мультифокальность поражения и данные МРТ, было высказано предположение об атипично

протекающем РС. В пользу такой диагностической концепции свидетельствовали минимальные клинические нарушения в дебюте заболевания при массивном многоочаговом поражении головного мозга по данным МРТ. Однако вызывал вопросы семейный характер заболевания. Следует заметить, впрочем, что семейные случаи РС не являются большой редкостью. Также, учитывая характер и остроту течения, превалирование центральных дыхательных нарушений, массивные сливные очаги в белом веществе головного мозга, обсуждались болезнь Марбурга (злокачественный вариант РС) и острый рассеянный энцефаломиелит.

При оценке по шкале C. Poser данный случай расценивался как «лабораторно подтвержденный вероятный РС». В связи с этим была начата пульс-терапия метипредом по 1 г/сут. на фоне антибиотикотерапии. На 2-й день пульс-терапии состояние улучшилось: появились движения в конечностях, больной стал реагировать на обращенную к нему речь, выполнял команды, афония сменилась гипофонией. Периодически переводился на самостоятельное дыхание, однако оно быстро истощалось, в связи с чем возобновлялась ИВЛ. Пульс-терапия метипредом продолжалась 7 дней с последующим переходом на введение через назогастральный зонд преднизолона в дозе 80 мг/сут. в течение 2 дней, с дальнейшим снижением дозы на 10 мг ежедневно на фоне продолжения антибиотикотерапии. После купирования пневмонии дыхательные расстройства сохранялись, что и обусловливало тяжесть состояния. Больному была проведена нижняя трахеостомия.

К концу 4-й недели пребывания в клинике состояние больного внезапно ухудшилось: наросли дыхательные расстройства, вновь нарушилось сознание до степени глубокого оглушения. КТ-исследование выявило кровоизлияние в височную долю левого полушария головного мозга. Через 4 дня на фоне противоотечной, метаболической и сосудистой терапии состояние пациента несколько улучшилось: пришел в сознание, появились движения в руках, и спустя неделю в связи с закрытием клиники на ремонт больной был переведен в отделение реанимации городской клинической больницы. Однако состояние пациента вновь стало ухудшаться, и спустя 2 нед. (через 7 мес. от начала заболевания) он скончался от септических осложнений.

На аутопсии обнаружена двусторонняя пневмония с абсцедированием, фибринозно-гнойный плеврит, послужившие причиной смерти больного. Головной мозг отечен, масса его 1420 г, белое вещество полушарий – с чередующимися участками серовато-розового и белого цветов, в задних отделах левой височной доли – организующийся инфаркт с геморрагическим компонентом, вблизи инфаркта – тромбоз мелких артерий и вен поверхности мозга и множественные мелкие кровоизлияния.

При микроскопическом исследовании (проведенном позже в НИИ неврологии РАМН д.м.н. Т.С.Гулевской) участков коры и белого вещества полушарий мозга, базальных ядер, моста, продолговатого и спинного мозга обнаружены спонгиоформные изменения белого вещества с разрежением миелина в виде множественных крупных вакуолеобразных полостей округлой и овальной формы. Особенно резко эти изменения были выражены в субкортикальном белом веществе, где многие мелкие полости, сливаясь между собой, образовывали более крупные очаги спонгиоформных изменений ткани мозга. Подобные изменения белого вещества имелись и в боковых канатиках спинного мозга. Кроме того, обнаружены сфероидные и набухшие аксоны. Нейроглия

изменена в виде формирования глии Альцгеймера II типа с характерными «голыми» ядрами астроцитов разной формы, а также в виде резко выраженной гипертрофии отдельных астроцитов, имеющих массивную цитоплазму, одно или несколько ядер и скопления зерен хроматина в виде «ядрышек». Признаков демиелинизации не обнаружено. Таким образом, клинический диагноз РС не подтвердился.

Течение заболевания и клиническая картина у нашего пациента напоминали клиническую картину взрослой формы аутосомно-доминантной лейкодистрофии, имитирующей РС, которая впервые была описана в 1984 г.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и дебютирует в возрасте 40–50 лет с нарушения походки. В патологический процесс вовлекаются мозжечок и пирамидная система. КТ и МРТ головного мозга выявляют диффузное поражение белого вещества. Однако при данном заболевании не отмечается столь выраженных, как у нашего больного, спонгиоформных изменений белого вещества головного мозга.

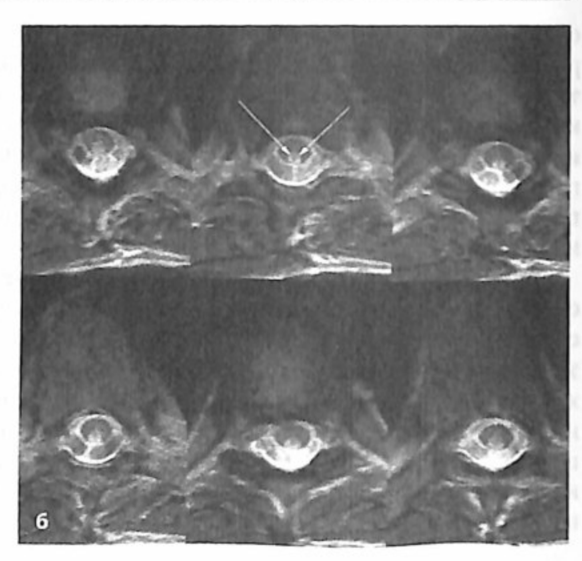
Данные патоморфологического исследования в приведенном случае характерны для спогиоформной лейкодистрофии (болезнь Кэнэвэн, спонгиозная дегенерация белого вещества головного мозга, болезнь Кэнэвэн–ван Богарта–Бертрана). Спонгиоформные изменения ткани мозга наблюдаются также при болезни Лея (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия), которая впервые была описана в 1951 г. В настоящее время заболевание рассматривается в группе митохондриальных болезней, возможен любой тип наследования. В его основе лежат нарушения метаболизма лактата и пирувата, дефекты ферментов, участвующих в дыхательной цепи. Клиническая манифестация болезни Лея весьма полиморфна, в зависимости от возраста, в котором начинается заболевание. Взрослая форма характеризуется разнооообразной неврологической симптоматикой, нередко сходной с клинической картиной РС. Она может начинаться с необъяснимой диареи, прогрессирующих интеллектуальных расстройств, атаксии, спастического пареза и дыхательных нарушений. В дальнейшем возникает тетраплегия, присоединяются дизартрия и дисфагия, приводящие к аспирационной пневмонии. В каждом последующем поколении заболевание протекает более злокачественно. Патогномоничных симптомов данного заболевания нет, поэтому клинически его очень сложно диагностировать. Однако данный диагноз должен обсуждаться во всех случаях прогрессирующей энцефалопатии неясного генеза, и особенно при наличии необъяснимой рвоты или диареи. В большинстве случаев диагноз ставится на основании данных аутопсии. Клиническая картина взрослой формы болезни Лея сходна с клиникой представленного случая. У нашего пациента заболевание также началось с необъяснимой диареи, в дальнейшем присоединились двигательные нарушения, дизартрия, дисфагия, атаксия. В клинической картине доминировали дыхательные расстройства. В настоящее время в литературе описаны всего 2 случая взрослой формы болезни Лея с аутосомно-доминантным типом наследования. При морфологическом исследовании наряду со спонгиоформными изменениями в головном мозге обнаруживаются относительная сохранность нервных клеток, пролиферация астроцитов и капилляров, а также появление гистиоцитов. Именно этим элементам придается особое значение в морфологической диагностике болезни Лея. В нашем случае не выявлено пролиферации капилляров и не обнаружено гиперплазии астроцитов, а выявленные изменения (спонгиоз с разрежением миелина, аксональные сфероиды, изменения нейроглии) отчасти напоминают типичные для данного заболевания изменения, но не идентичны им.

Таким образом, высказать окончательное диагностическое суждение о природе представленного случая, даже с учетом данных морфологического исследования, крайне сложно. Наследственный анамнез, развитие заболевания, клиническая картина и параклинические данные весьма схожи с таковыми при взрослой форме аутосомно-доминантной болезни Лея и взрослой форме аутосомно-доминантной лейкодистрофии, имитирующей РС. Однако патоморфологические данные полностью не подтверждают эти диагнозы и ближе к спонгиоформной лейкодистрофии (болезни Кэнэвэн) [6, 10, 22].

5.6. Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (фуникулярный миелоз) и другие дефицитарные состояния

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга обусловлена *дефицитом витамина B_{12}*. Главная морфологическая черта его – демиелинизация спинного мозга. Основой клинической картины этого состояния являются признаки миелопатии, обусловленной симметричным поражением задних и боковых канатиков спинного мозга. Однако нередко встречается поражение зрительных и периферических нервов, когнитивные нарушения, утомляемость. Болезнь, как правило, возникает в более позднем, чем РС, возрасте. Прежде всего, ее надо дифференцировать с ППРС, дебют которого часто также приходится на зрелый возраст, а основным клиническим синдромом является миелопатия, что находит свое отражение в повышении сигнала от определенных структур спинного мозга при проведении МРТ (см. рис. 15). В редких случаях фуникулярного миелоза МРТ обнаруживает единичные субклинические очаги демиелинизации в головном мозге, что требует особого внимания в проведении дифференциальной диагностики с РС. Спинальная симптоматика при фуникулярном миелозе более симметрична, чем при РС. Кроме того, в отличие от РС обычно обнаруживаются признаки вовлечения в процесс и периферической нервной системы. Помогают правильной диагностике указания на заболевания или операции желудочно-кишечного тракта. Точный диагноз должен основываться на выявлении ахлоргидрии, мегалобластической и макроцитарной анемии, определении в моче и сыворотке крови метилмалоновой кислоты. Определение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови







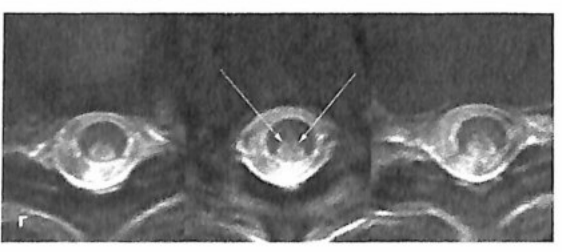


Рис. 15. Фуникулярный миелоз.
На серии сагиттальных *(а, в)* и аксиальных *(б, г)* томограмм шейного и грудного отделов позвоночника в режиме Т2 выявляется изолированное симметричное диффузное повышение МР-сигнала от задних канатиков спинного мозга на всем протяжении при интактных структурах вентральной части и боковых канатиков спинного мозга.

не является адекватным диагностическим тестом, так как ее снижение может обнаруживаться и при РС.

Недостаток фолатов может проявляться атаксией, спастическими парезами, ментальными нарушениями, экстрапирамидной симптоматикой. Нейровизуализационная картина характеризуется перивентрикулярной демиелинизацией, а также корковой и подкорковой атрофией. Клиническая картина обусловлена дефицитом фолатов в веществе головного мозга, тогда как в крови концентрация их нормальна.

Дефицит витамина Е приводит к развитию атаксии, миелопатии, полиневропатии. Он может являться следствием нарушения кишечной абсорбции различного происхождения: при воспалительных заболеваниях кишечника, холестатических заболеваниях печени, жировой мальабсорбции, абеталипопротеинемии. *Атаксия, связанная с изолированным дефицитом витамина Е*, является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием, связанным с мутацией гена переноса белка альфа-токоферола, и клинически напоминает атаксию Фридрейха [6, 14, 35].

5.7. Опухоли ЦНС

В ряде случаев РС приходится дифференцировать с церебральными опухолями, чаще всего с *лимфомой*. Лимфомы могут быть множественными, и данные нейровизуализации весьма напоминают картину МРТ при РС: слабо гиперинтенсивные очаги в Т2 и гипоинтенсивные в Т1. Однако при лимфомах гораздо чаще встречается вовлечение серого вещества. В ЦСЖ выявляются аномальные лимфоциты и, в отличие от РС, не обнаруживаются ОАТ.

Иногда повод к проведению дифференциальной диагностики с РС возникает при *астроцитомах*. На МРТ эта опухоль изоинтенсивна в режиме Т1, а ее солидная часть – гиперинтенсивна в режиме Т2. Таким образом, по данным нейровизуализации нельзя отличить опухолеподобный очаг РС от астроцитомы. В таких случаях показано проведение стереотаксической биопсии.

Опухоли в области ствола мозга также могут создавать значительные трудности для диагностики.

Нередко клинические проявления церебральных опухолей флуктуируют (ремиттирующее течение может наблюдаться при *глиомах ствола мозга* и *эпендимомах IV желудочка*). Ситуация осложняется еще и тем, что неврологическая симптоматика, обусловленная объемными образованиями в мозге, может значительно регрессировать после проведения кортикостероидной терапии. У молодых больных тяжелые обострения РС с образованием массивных очагов демиелинизации могут сопровождаться общемозговой симптоматикой и эписиндромом.

Проведение МРТ в большинстве случаев обеспечивает правильный диагноз. Однако следует учитывать, что в некоторых случаях РС при МРТ

может выявляться масс-эффект, который, впрочем, наблюдается, как правило, при острейшем течении с развитием множественных сливных очагов демиелинизации.

Наиболее важен с клинической точки зрения вопрос дифференциального диагноза между интрамедуллярной опухолью спинного мозга и «спинальной» формой РС, часто встречающейся при ППРС. Для постановки диагноза необходимо проведение МРТ, хотя следует учитывать, что при такой локализации демиелинизирующего процесса МРТ не всегда достаточно информативна. Большую ценность в данном случае имеет также исследование ЦСЖ, в которой при наличии опухоли спинного мозга выявляется значительно повышенное содержание белка [6, 20, 31, 32, 38].

5.8. Мальформация Арнольда–Киари

Проявлениями этого дизонтогенетического расстройства могут быть симптомы внутричерепной гипертензии, мозжечковая атаксия, сирингомиелия или комбинированное поражение каудальной группы черепных нервов, мозжечка, продолговатого и спинного мозга. Иногда болезнь принимает ремиттирующее течение с медленным прогрессированием. Для нее весьма характерен нистагм, «бьющий вниз», что при РС встречается редко.

МРТ позволяет визуализировать смещение и деформации структур задней черепной ямки и спинного мозга [6, 9, 31, 32, 46].

5.9. Вертеброгенная шейная миелопатия

Развитие изолированного синдрома поражения спинного мозга, особенно у пациентов среднего возраста, представляет большие трудности для диагностики. В таких случаях необходимо прежде всего исключить опухолевое компрессионное поражение спинного мозга. Экстрамедуллярная компрессия характеризуется медленным прогрессированием, часто – радикулярными болями, усиливающимися при кашле, и появлением тазовых нарушений лишь на поздней стадии (исключение составляют компрессии сакральных и нижнегрудных сегментов). Раннее возникновение сфинктерных нарушений характерно для интрамедуллярного поражения.

Причиной цервикальной миелопатии, проявляющейся клиникой экстрамедуллярной компрессии, чаще всего являются задние остеофиты тел позвонков и протрузии межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника. Заболевание характеризуется медленным нарастанием спастического или смешанного пара-, три- или тетрапареза. В результате компрессии корешков могут выпадать отдельные глубокие рефлексы, в то время как для РС характерна сухожильная гиперрефлексия. Для шейной миелопатии характерно возникновение симптома Лермитта при разгибании шеи, тогда как при РС он возникает при наклоне головы вперед. Кроме того,

в ликворе больных с миелопатией не обнаруживаются ОАТ, зрительные ВП у них не изменены.

Наиболее достоверным методом диагностики является проведение МРТ, которая в случае цервикальной миелопатии обнаруживает компрессию спинного мозга [6, 31, 32].

5.10. Психогенные расстройства

Парезы, атаксия, сенсорные нарушения, головокружения, нарушение зрения, напоминающие РС или другие органические заболевания нервной системы, могут иметь психогенную природу. Клинически определить психогенный характер этих нарушений нередко бывает трудно. Основой дифференциальной диагностики с органическим поражением ЦНС является детальный анализ предъявляемой симптоматики, исследование личностных характеристик пациентов (в большинстве своем женщин) и применение инструментальных методов исследования, не выявляющих в этих случаях достоверных признаков поражения ЦНС [1, 31, 32].

Следует подчеркнуть, что РС нередко дебютирует без характерной для него многоочаговости (монофокальный КИС). На этой стадии дифференциальная диагностика представляет особые трудности. В таких случаях помимо представленных выше вариантов дифференциального диагноза можно рассматривать также и другие возможности.

При остром развитии у пациента миелопатического синдрома следует также иметь в виду следующие возможности: эпидуральный абсцесс, микоплазмоз, ревматические поражения, спинальная эпидуральная гематома.

При прогрессирующей миелопатии возможными причинами ее развития могут быть: сирингомиелия, эпидуральная опухоль.

Прогрессирующая атаксия может быть проявлением: энцефалопатии Вернике, вирусного или постинфекционного энцефалита.

Невралгия тройничного нерва чаще всего является идиопатической, но может быть и симптомом опухоли ствола мозга.

Развитие нервно-психических нарушений в сочетании с очаговым поражением белого вещества, определяемое при МРТ, может быть следствием вирусного и бактериального энцефалита.

Литература

1. *Вейн А.М., Дюкова Г.М.* Неврологические аспекты невротических расстройств / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 2. – С. 433–446.
2. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 444–460.

3. *Дамулин И.В.* Постинсультная деменция // Неврол. журн. – 2002. – Т. 2, №5. – С. 35–47.
4. *Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н.* Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Медицина, 2005. – С. 267–275.
5. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
6. *Мельничук П.В., Штульман Д.Р.* Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Медицина, 2005. – С. 214–221.
7. *Парфенов В.А.* Саркоидоз / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 2. – С. 208–213.
8. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А.Завалишина, В.И.Головкина. – М., 2000. – 636 с.
9. *Штульман Д.Р., Евзиков Г.Ю.* Врожденные аномалии / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 2. – С. 14–26.
10. *Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Мхитарян Э.А. и др.* Случай аутосомно-доминантной спонгиоформной лейкодистрофии у взрослого // Неврол. журн. – 2001. – №5. – С. 25–33.
11. *Яхно Н.Н., Мозолевский Ю.В., Строков И.А. и др.* Оптикомиелит Девика // Неврол. журн. – 2008. – Т. 13, №2. – С. 27–32.
12. *Alexander E., Provost T., Stevens et al.* Sjogren syndrome: central nervous system manifestations // Neurology. – 1981. – Vol. 31. – P. 1391–1396.
13. *Alexander E., Malinov K., Lejewski J.* Primary Sjogren syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis // Ann. Intern. Med. – 1986. – Vol. 104. – P. 323–330.
14. *Berger J., Sheretema W., Resnick L. et al.* Multiple sclerosis-like illness occuring in aquired immunodeficiency virus infection // Neurology. – 1989. – Vol. 1. – P. 324–329.
15. *Carmel R., Watkins D., Goodman S. et al.* Hereditary deficit of cobalamin metabolism presenting as a neurological disorder in adulthood // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 318. – P. 1738–1741.
16. Classification of MS and DEM // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 106–107.
17. Differntial diagnosis in multiple sclerosis // Int. MS J. – 1997. – Vol. 4, №1. – P. 13–25.
18. *Gasperini C.* Differential diagnosis in multiple sclerosis // Int. MS J. – 1997. – Vol. 4, №1. – P. 13–25.
19. *Genain C., Islar J., Gardell J. et al.* Effects of B-cell depletion on T-cell subsets and function in neuromyelitis optica // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S11.
20. *Graham E., Ellis C. Sanders M. et al.* Optic neuropathy in sarcoidosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1986. – Vol. 49. – P. 756–763.
21. Handbook of multiple sclerosis / S.Cook (Ed.). – NY, 2006. – P. 512.
22. *Jarius S., Freidmann P., Aktas O. et al.* Antibodies to aquaporin-4 in the diagnosis and differential diagnosis of neuromyelitis optica // Multiple Sclerosis. – 2006. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 805.
23. *Kalimo H., Lundberg P., Olsson Y.* Familial subacute necrotizing encephalomyelopathy of the adult form (adult Leigh syndrome) // Ann. Neurol. – 1979. – Vol. 6. – P. 200–206.

24. *Kohler J., Kasper J., Kern U. et al.* Borrelia encephalomyelitis // Lancet. – 1986. – Vol. 36. – P. 35.
25. *Lassman H.* Clinical pathological spectrum of NMO // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S10.
26. *Levy R., Breseden D.* Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiencysyndrome // J. Aquire Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1988. – Vol. 1. – P. 41–64.
27. *Lexa J., Grossman R.* MR sarcoidosis in the head and spine: spectrum of manifestaions and radiographic respons to steroid therapy // Am. J. Neuroradiol. – 1994. – Vol. 15. – P. 973–982.
28. *McArthur J.* Neurological complication of AIDS // Medicine (Baltimore). – 1987. – Vol. 66. – P. 427–437.
29. *McKeon A., Kuntz N., Lennon V. et al.* Encephalopathic presantation of central nervous system aquaporin-4 autoimmunity in childhood // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S16, 41.
30. *Miller A., Lublin F., Coyle P.* Multiple sclerosis in clinical practice. – Martin Dunitz Ltd., 2003. – 224 p.
31. *Motomura S., Tabira T., Kuroiva Y.* A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behcet's syndrome // J. Neurol. – Neurosurg., Psychiatr. – 1980. – Vol. 43. – P. 210–213.
32. Multiple sclerosis / J.Kesselring (Ed.). – Cambridge, 1997. – 214 p.
33. Multiple sclerosis. Clinical challenges and controversies / A.J.Thompson, Ch.Polman, R.Hohlfeld (Eds). – London, 1997. – 539 p.
34. *Nakamura M., Miyazawa I., Fujihara K. et al.* Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 163–170.
35. Non-multiple sclerosis inflammatory demyelinating diseases / In: «Pathology and clinical featuresof MS». M.Clanet, S.Fredrikson (Eds). – 2000. – P. 48.
36. *Ransohoff R., Jacobsen D., Green R.* Vit B12 defiency and multiple sclerosis // Lancet – 1990. – Vol. 335. – P. 1286–1296.
37. *Reik L., Burgdorgfer W., Donaldson J.* Neurological abnormalities in Lyme disease without erythema chronicum migrans // Am. J. Med. – 1986. – Vol. 81. – P. 73–78.
38. *Roman G., Erkinjuntti T., Wallin A. et al.* Subcortical ischemic vascular dementia // Lancet Neurology. – 2002. – Vol. 1. – P. 426–436.
39. *Ruff R., Petito C., Rawlinson D.* Primary cerebral lymphoma mimicking multiple sclerosis // Arch. Neurol. – 1979. – Vol. 36. – P. 598.
40. *Schotland D., Wolf S., White H. et al.* Neurological aspects of Behcet's syndrome // Am. J. Med. – 1963. – Vol. 34. – P. 544–553.
41. *Small P., Mass M., Kohler P. et al.* Central nervous system involvment in SLE // Arthritis Rheum. – 1977. – Vol. 20. – P. 869–878.
42. *Stern B., Krumholz A., Johns C. et al.* Sarcoidosis and neurological manifestation // Arch. Neurol. – 1985. – Vol. 42. – P. 909–917.
43. *Tardieu M., Mikaeloff Y.* MS in children // Int. MS J. – 2004. – №11. – P. 36–42.
44. The differential diagnosis of MS. – MS Forum, Berlin, 1993. – P. 20–24.
45. *Wingerchuk D.* Neuromyelitis optica // Int. MS J. – 2006. – Vol. 13, №2. – P. 43–50.
46. *Wingerchuk D.* Treatment for NMO // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S11, 20.
47. *Wolpert S., Anderson M., Scott R. et al.* Chiari malformation: MR imaging evaluation // Am. J. Roentgenol. – 1987. – Vol. 149. – P. 1033–1042.

Глава 6. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

6.1. Поздний дебют рассеянного склероза

Ранее было общепризнанно, что РС – болезнь людей молодого и среднего возраста. К настоящему времени возрастные границы РС значительно расширены – характерным считается начало заболевания в возрасте от 10 до 59 лет, а не до 50, как считалось ранее. Наиболее типично все же начало болезни в возрасте от 20 до 40 лет (70% всех случаев). Весьма вероятно, что возраст, в котором болезнь начинается, предопределен генетически. При позднем дебюте – в возрасте старше 40 лет – заболевание нередко имеет первично-прогрессирующее течение. В таких случаях необходимо отдифференцировать РС от сосудистых и дегенеративных заболеваний ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия, спорадические формы мультисистемной атрофии).

Известно, что практически все компоненты иммунной системы с возрастом подвергаются изменениям, которые ведут к снижению ее активности. Поэтому не исключено, что особенности течения РС у пожилых связаны именно с возрастными особенностями иммунной системы: «старением» лимфоцитов, изменением цитокинового профиля и уровня гормонов.

В случаях начала РС после 40 лет заболевание чаще всего протекает в виде хронической прогрессирующей миелопатии, но после 60 лет в большинстве случаев прогрессирование прекращается. Примерно 1/2–3/4 больных с так называемой хронической миелопатией неясной этиологии на самом деле больны РС. Для уточнения диагноза в каждом таком случае помимо проведения МРТ спинного мозга необходимы исследование слуховых и зрительных ВП и нейровизуализационное исследование головного мозга.

В Германии было проведено сравнение клинических характеристик, данных МРТ и исследования ЦСЖ 52 пациентов с поздним, после 50 лет, дебютом РС (средний возраст к моменту установления диагноза – 57 лет) с группой молодых пациентов. Двигательные нарушения были значительно более выражены в старшей группе, тогда как у пациентов молодого возраста преобладали РБН и дизартрия. По частоте встречаемости чувстви-

тельных нарушений, атаксии, глазодвигательных расстройств, когнитивных нарушений и утомляемости группы не различались. 83% пациентов старшей группы имели первично-прогрессирующее течение РС. На МРТ в обеих группах выявлялось типичное многоочаговое супра- и инфратенториальное поражение головного мозга. У молодых пациентов очаги чаще накапливали контраст. Спинальные очаги обнаруживались чаще в старшей группе. При исследовании ЦСЖ оказалось, что плеоцитоз чаще встречался у молодых пациентов, тогда как ОАТ обнаруживались у всех больных в обеих группах. Также было отмечено, что в более раннем возрасте лучше выражен ответ на кортикостероидную терапию.

6.2. Рассеянный склероз у детей

В 2–5% случаев РС дебютирует в возрасте до 16 лет. Вопросы диагностики, прогноза болезни и оптимального лечения больных детей на сегодняшний день недостаточно разработаны.

Точных эпидемиологических данных о распространенности РС в детской популяции нет. По оценке Национального общества больных РС США в этой стране около 8–10 тыс. детей и подростков больны РС и еще около 15 тыс. имеют «возможно демиелинизирующие» заболевания ЦНС.

Установление диагноза РС у детей представляет определенные трудности, так как в этой популяции нередки такие заболевания, как острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (см. гл. 5), наследственные и дисметаболические нарушения, клинические проявления которых весьма напоминают РС. Мало данных об эффективности иммуномодулирующей терапии, соотношении «риск–польза» и долгосрочных результатах ее применения у детей. Плохо изучены психосоциальные последствия РС у детей [12].

После описания РС Ж.-М. Шарко в XIX в. в течение последующих 50 лет начало его в детском возрасте отрицалось, хотя ученик Шарко – Пьер Мари – описал 13 случаев РС с началом в детском возрасте, полагая, что они являются следствием инфекции, в том числе сифилиса. Сегодня такие случаи рассматривают как острый пост- или параинфекционный энцефаломиелит. P. Shilder своими публикациями о «диффузном периаксиальном энцефалите» в 1912–1924 гг. добавил путаницы в вопрос о возможности «детского РС». С современной точки зрения в его работах описаны 3 различных заболевания: миелинокластический тип РС (см. выше), метаболическая лейкодистрофия и, вероятно, подострый склерозирующий панэнцефалит. Кроме того, термины «множественный» и «диффузный» склероз использовались при описании как воспалительных, так и дисметаболических демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Целенаправленно РС у детей начал изучаться только с конца 1950-х годов. При этом одни исследователи считали таковым начало болезни до 18 лет, другие – до 16, 15 и 10 лет. Однако общим являлось мнение, что, несмотря на вероятность идентичности взрослого и детского РС, между

ними существует много различий. Это касается дифференциального диагноза, соотношения числа заболевших мальчиков и девочек, клиники и, возможно, течения.

Для возможного разрешения этих вопросов по инициативе Национального общества больных РС США в 2004 г. была создана мультидисциплинарная Международная рабочая группа по изучению детского РС, куда вошли детские и взрослые неврологи – эксперты по РС, генетики, эпидемиологи, нейропсихологи. Задачей Международной группы является выработка мер по улучшению помощи детям с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС путем точной и ранней диагностики, обеспечение мультидисциплинарного подхода и инициирование исследований для понимания биологических механизмов этих заболеваний. Были проанализированы литературные данные и данные имеющихся клинических исследований. Разработаны определения педиатрического РС, острого рассеянного энцефаломиелита, оптикомиелита и клинически изолированного синдрома, которые должны быть опробованы и валидизированы в международных мультицентровых проспективных исследованиях.

РС с дебютом заболевания до 18 лет называют педиатрическим РС (пРС). Для таких больных, как и для взрослых, предложено выделять следующие демиелинизирующие заболевания: ОРЭМ, оптикомиелит (см. гл. 5), КИС и РС. Однако комиссия считает, что выработанные определения являются только основой, и для их клинического использования и валидизации нужны дальнейшие исследования [4, 5, 9, 12].

К настоящему времени имеется описание свыше 1000 случаев пРС. Как и во взрослой популяции, пРС чаще встречается у девочек – 3,0:1,3. Типичный возраст его начала – между 8 и 14 годами. Единого мнения о частоте дебютных симптомов пРС нет. В одном из исследований отмечается, что более чем у половины детей после 2-й атаки имелись изменения зрительных ВП, но при этом только немногие из них жаловались на снижение зрения. Это может объясняться тем, что многие дети не умеют читать или не могут вербализовать имеющиеся нарушения зрения. Снижение зрения обычно одностороннее и не очень выраженное, поэтому оно не всегда распознается и родителями. Дебют РС со *стволовых симптомов* более типичен для пРС, чем для взрослого и отмечается у 13% девочек и у 41% мальчиков. В качестве начального симптома пРС более часта и *атаксия*, особенно в возрасте до 10 лет у девочек (более 60%). Некоторые авторы отмечают более частое начало с сенсорных нарушений, другие – с двигательных, что можно объяснить более легким выявлением моторных нарушений у детей. Полисимптомное начало описывается в 10–67% случаев, дебют с психических нарушений – в 5–39% (однако нельзя исключить, что в последнем случае речь идет об ОРЭМ). Предикторами 2-й атаки и, соответственно, установления диагноза достоверного РС являются дебют с оптического неврита, возраст старше 10 лет и картина МРТ, типичная для РС [1, 2].

пРС несколько чаще, чем «взрослый» РС, имеет ремиттирующее течение – 90% случаев. Напротив, первично-прогрессирующее течение заболевания встречается реже – в 2–7% случаев. Частота обострений РС у детей выше, чем у взрослых, однако они менее длительны и проходят за 3–4 нед., тогда как у взрослых средняя длительность экзацербаций составляет 6–8 нед. В целом пРС имеет более медленное течение. При начале РС в детском возрасте 4,0 балла по шкале EDSS достигается, в среднем, через 20 лет (к 30 годам), тогда как у взрослых – через 10 (к 37 годам). Хотя время до развития необратимого неврологического дефицита у детей больше, средней степени инвалидизации они достигают в более раннем возрасте и дальнейшее течение пРС неотличимо от течения «взрослого» РС.

Неблагоприятными для течения РС у детей, как и у взрослых, факторами являются неполное восстановление после 1-й атаки и короткий промежуток времени до следующей, а возрастающее число экзацербаций между 2-м и 5-м годами болезни является предиктором скорого перехода во вторично-прогрессирующий РС. Сведения о различии в течении РС при начале его до и после пубертата разноречивы. Имеются данные о том, что наихудший прогноз имеют дети с дебютом РС до 5 лет.

Таким образом, хотя на начальных стадиях пРС протекает более благоприятно, в дальнейшем пациенты инвалидизируются в более молодом возрасте, что диктует необходимость обсуждения вопроса о возможности проведения иммуномодулирующей терапии у детей (см. гл. 8) [7, 8, 11, 13, 15].

Диагностика, пРС как и диагностика РС у взрослых, основана прежде всего на клинической диссеминации «во времени и пространстве»: 2 отдельных демиелинизирующих эпизода с разной клинической картиной при условии, что эти эпизоды не соответствуют критериям ОРЭМ. 2-й клинический эпизод у ребенка, перенесшего ОРЭМ, недостаточен для постановки диагноза РС. Для этого необходимо дополнительное подтверждение «рассеянности во времени» – либо очагов на МРТ в Т2-режиме или накопление контраста в режиме Т1 в части очагов через 3 мес. после 1-го эпизода, либо – 3-е клиническое обострение. МРТ-критерии пРС на сегодняшний день такие же, как и для взрослых. Однако во время 1-й атаки у детей соответствие критериям «рассеянности в пространстве» McDonald отмечается только в 53% случаев. Другим подтверждением диссеминации процесса в пространстве служит сочетание выявления в ЦСЖ олигоклональных антител или повышенного индекса IgG с 2 очагами на МРТ, 1 из которых локализуется в головном мозге.

У взрослых при 1-й атаке РС накопление контраста в очагах отмечается в 52% случаев. По данным одного исследования с участием 116 детей с 1-м демиелинизирующим эпизодом, при проведении МРТ с введением контраста 61 ребенку накопление его было обнаружено только у 24% из них. Однако в данной работе не указывалось время проведения кортикостероидной терапии, которая могла повлиять на эти результаты. Отличительной чертой демиелинизации у детей является наличие больших очагов с выраженным перифокальным отеком. Описаны и гигантские опухолеподобные очаги. У детей до 10 лет иногда выявляются распространенные, двусторонние, плохо очерченные очаги в белом веществе, которые могут затем полностью

исчезать. В уже упомянутом исследовании с участием 116 детей частота последующего установления диагноза РС коррелировала с 9 и более очагами в белом веществе, наличием «пальцев Доусона» в мозолистом теле и хорошей очерченностью очагов. Большая площадь очагов (более 50% белого вещества) или 1 большая зона демиелинизации чаще ассоциировались с монофазностью демиелинизирующего процесса. При пРС все чаще описываются изменения, характерные для ОРЭМ: большие множественные асимметричные очаги в подкорковом белом веществе, нередко вовлекающие таламус и базальные ганглии. D. Paty и соавт. подчеркивают, что по МРТ нельзя отличить ОРЭМ от РС. Главным в диагностике остается клиническая картина. Примерно 10–30% детей с ОРЭМ впоследствии получают диагноз РС. Таким образом, необходимо модифицировать МРТ-критерии применительно к детям, чтобы отличать ОРЭМ и КИС от дебюта РС [3, 7, 8, 14].

Рассмотренные ранее злокачественные варианты РС – форма Марбурга, миелинокластический диффузный склероз Шильдера и концентрический склероз Бало – трудно дифференцировать с фульминантной формой ОРЭМ. Описаний детей с формой Марбурга в литературе последних лет нет. Имеется описание только 4 случаев возникновения концентрического склероза Бало до 18 лет. В 2 из этих случаев эффективными были высокие дозы кортикостероидов, в 1 – длительную ремиссию вызвало применение ВВИГ. Специальных рекомендаций по лечению этой формы пРС нет.

У 40–90% детей с пРС в ЦСЖ выявляется повышение уровня IgG, основного белка миелина или определяются ОАТ. Но у части больных с ОРЭМ также обнаруживаются ОАТ. Согласно рекомендациям по стандартизации определения ОАТ, количественная оценка их должна проводиться параллельно в ЦСЖ и сыворотке крови (в сыворотке их быть не должно) с использованием методов иммуноблоттинга и иммунофиксации.

Основные различия ОРЭМ и пРС представлены в таблице 5.

При впервые возникшем у ребенка предполагаемом демиелинизирующем эпизоде необходимо провести стандартное обследование, куда входит, прежде всего, МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с контрастированием и без него; исследование ЦСЖ; крови, в котором следует обращать внимание на воспалительные изменения и наличие антинуклеарных антител. Клиническая картина определяет перечень дополнительных диагностических процедур, включая проведение МР-ангиографии и МР-спектроскопии. Исследование вызванных потенциалов, как и у взрослых, необходимо для определения локализации поражения, подтверждения органической природы имеющихся симптомов, «рассеянности патологического процесса в пространстве» [6, 14].

Отдельную проблему представляют социальные последствия пРС. Приверженность больных детей терапии при РС часто снижается с достижением подросткового возраста. Дети с редкими обострениями, получающие иммуномодулирующую терапию, могут не понимать ее значения и прекращать лечение. Утомляемость и двигательные нарушения могут затруднять обучение детей в школе. Больные дети с нарушением мочеиспу-

Таблица 5

Отличия ОРЭМ от пРС

Типичные черты	ОРЭМ	пРС
Демографические характеристики	Чаще до 10 лет, нет преобладания пола	Чаще после 10 лет, преобладание девочек
Предшествующее острое вирусное заболевание	Очень часто (70%)	Не обязательно
Энцефалопатия в дебюте	Обязательно	Редко
Эпиприпадки	Могут быть	Редко
Течение	1 клинический эпизод, клиническая картина может колебаться в течение 12 нед.	Отдельные эпизоды с интервалами более 4 нед.
МРТ-характеристики	Двусторонние обширные, иногда сливающиеся очаги, перивентрикулярные очаги относительно редки, асимптомные очаги в базальных ганглиях (до 40%); почти все очаги накапливают контраст	Очаги редко локализуются в сером веществе и базальных ганглиях, часто – в мозолистом теле и перивентрикулярно; накопление контраста в отдельных очагах либо отсутствует
МРТ в динамике (более чем через 3 мес.)	Очаги исчезают или уменьшаются в размере	Обычно выявляются новые очаги
ЦСЖ	Цитоз может быть более 50 клеток, увеличение концентрации белка	Плеоцитоз крайне редок – число клеток менее 50, нормальная концентрация белка
ОАТ	Нехарактерно	Часто, постоянно
Ответ на стероиды	Видимо благоприятный	Благоприятный

скания часто просятся выйти из класса во время уроков, что неправильно расценивается учителями и соучениками и вызывает дополнительные отрицательные эмоциональные реакции. Учителя должны быть проинформированы о наличии заболевания у ребенка и о его проявлениях и помогать больным детям. Маленьким пациентам необходима постоянная психологическая поддержка семьи и друзей [10].

Постановка диагноза пРС, как и у взрослых пациентов, требует исключения заболеваний другой этиологии. Чем младше ребенок и чем атипичнее симптомы и параклинические данные, тем более тщательным должен быть дифференциальный диагноз.

Среди ***инфекционных заболеваний*** у детей, как и у взрослых, также следует исключать *нейроборрелиоз, нейроСПИД, паразитарные заболевания.*

Отдаленным осложнением коревой инфекции может быть *подострый склерозирующий панэнцефалит*, который, впрочем, встречается менее чем в 1 случае на миллион детей в возрасте от 5 до 10 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. Заболевание начинается обычно исподволь

с выраженных астенических проявлений, которые нередко интерпретируются как лень или невроз. Через несколько недель или месяцев появляются миоклонии в конечностях, которые и обнаруживают органическую природу заболевания. Миоклонии возникают каждые 3–6 секунд и могут быть причиной внезапных падений. В дальнейшем снижается интеллект, присоединяются эпилептические припадки, атаксия, другие гиперкинезы – атетоз, хорея, баллизм. Примерно через полгода развиваются деменция, спастический тетрапарез и слепота, обусловленная фокальным хореоретинитом и атрофией зрительных нервов или корковой слепотой. В терминальной стадии заболевания (через 1–2 года) на фоне децеребрационной ригидности развиваются дыхательные нарушения, которые приводят к летальному исходу. Характерны изменения на ЭЭГ, представляющие собой пароксизмальные, длительностью 2–3 с, высокоамплитудные двухфазные волны. Эти стереотипные изменения могут появляться изолированно или в сочетании с миоклоническими разрядами и, в отличие от них, сохраняются во время сна. При проведении МРТ обнаруживаются гиперинтенсивные в Т2-режиме очаги в белом веществе головного мозга. Однако диагностика представляет трудности лишь в начале заболевания, так как оно быстро прогрессирует с развитием характерной клинической картины.

Большинство ***воспалительных неинфекционных*** и ***аутоиммунных*** заболеваний, рассмотренных ранее, у детей встречается достаточно редко, однако при проведении дифференциального диагноза следует иметь в виду и их.

Нередко клиническая картина, схожая с РС, развивается при ***метаболических*** и ***наследственных лейкодистрофиях***. Большинство из них начинается в раннем детском возрасте и неуклонно прогрессирует. МРТ выявляет обширное, нередко симметричное поражение белого вещества. К таким заболеваниям относятся *адренолейкодистрофия (рассмотренная выше), метахроматическая лейкодистрофия, болезни Краббе, Александера, Рефсума.* Все перечисленные заболевания характеризуются многоочаговой неврологической симптоматикой. Основные клинические проявления их представлены в таблице 6.

К числу весьма редких заболеваний относится *диффузная центральная демиелинизация, или атаксия с церебральной гипомиелинизацией.* Болезнь обычно начинается в возрасте до 6 лет, хотя возможно и более позднее ее начало. Характерно быстрое развитие неврологической симптоматики вслед за перенесенной инфекцией или легкой черепно-мозговой травмой. Заболевание проявляется мозжечковой атаксией, атрофией зрительных нервов, спастическими парезами, когнитивными нарушениями. Обычно вслед за развитием таких эпизодов следует частичная ремиссия. МРТ в режиме Т1 обычно выявляет диффузный гипоинтенсивный сигнал в белом веществе полушарий мозга, но иногда определяются очаги в стволе и спинном мозге, весьма напоминающие участки демиелинизации при РС. Недавно выделено новое заболевание – *лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола и спинного мозга и повышенным содержанием лактата в белом веществе.* Среди немно-

Таблица 6

Основные клинические характеристики метаболических и наследственных лейкодистрофий

Болезнь Александера	Болезнь Краббе (поздняя инфантильная форма)	Метахроматическая лейкодистрофия	Болезнь Рефсума
• начало на 1-м году жизни • задержка психического развития • макроцефалия • спастический тетрапарез • эпиприпадки • хореоатетоз • МРТ – диффузное снижение плотности белого вещества	• начало в 1-м десятилетии жизни • раннее развитие амавроза • постепенное нарушение интеллекта • эпиприпадки • повышение мышечного тонуса	• начало на 2-м году жизни • мышечная ригидность • эпиприпадки • хореоатетоз • отставание в умственном развитии	• начало в 1-м десятилетии жизни • полинейропатия • мозжечковая атаксия • глухота • аносмия • пигментный ретинит • ихтиоз • неспецифические изменения миокарда • белково-клеточная диссоциация в ЦСЖ

гочисленных его описаний есть и случаи, представленные в отечественной литературе. Для этой болезни характерны медленно прогрессирующие центральные парезы, мозжечковая атаксия и нарушение глубокой чувствительности. Диагноз ставится на основании данных МРТ, выявляющей разной интенсивности диффузные или очаговые изменения в перивентрикулярной области и в глубоких отделах белого вещества полушарий, а также избирательное поражение пирамидных трактов, мезэнцефального тракта тройничного нерва, мозжечковых путей и задних столбов спинного мозга.

В младенчестве или раннем детском возрасте дебютирует одна из ***митохондриальных цитопатий*** – *болезнь Лея.* Клиника проявляется эпизодами глазодвигательных нарушений, снижения зрения, атаксии, спастики. Состояние пациентов значительно ухудшается во время инфекционных заболеваний. МРТ выявляет изменения, локализующиеся преимущественно в стволе мозга и в базальных ганглиях. В сыворотке крови, ЦСЖ и белом веществе головного морзга (при МР-спектроскопии) может определяться повышенное содержание лактата. *Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactate Acidose and Stroke – митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультами)* может быть очень похожим на РС. Часто начинается в пубертатном периоде и характеризуется преходящими эпизодами снижения зрения, гемипарезов, атаксии. Постоянными симптомами являются атрофия зрительных нервов и потеря слуха (что является редким симптомом для РС). На поздних стадиях заболевания присоединяются когнитивные нарушения. МРТ выявляет ишемические очаги в белом веществе и базальных ганглиях. Лактат-ацидоз непостоянен, и единственный негативный результат анализа не может исключить диагноз MELAS. Определение лактата в сыворотке крови и ЦСЖ наиболее целесообразно проводить во время острого эпизода.

Дифференциальный диагноз у детей следует проводить и с ***синдромами активации макрофагов***. Они могут быть наследственными (семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, болезнь Чедиака–Хигаши, болезнь Гризелли, синдром Пуртилло) и приобретенными, обычно возникающими после перенесенной инфекции. На ранней стадии заболевания синдромы активации макрофагов клинически и рентгенологически очень похожи на ОРЭМ. Неврологическая симптоматика может не сопровождаться сопутствующими системными изменениями.

Опухоли головного мозга и ***дефицитарные состояния***, рассмотренные при дифференциальной диагностике РС у взрослых, также должны приниматься во внимание при проведении ее и у детей [6–8, 12, 14].

Литература

1. *Бойко А.Н., Давыдовская М.Ф., Демина Т.Л. и др.* Результаты длительного использования Копаксона и Бетаферона в Московском городском центре рассеянного склероза: оценка эффективности и приверженности к терапии // Журн. невропатол. и психиатр. Рассеянный склероз. – 2006. – С. 101–110.
2. *Быкова О.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др.* Опыт длительного эффективного лечения препаратом ребиф 22 рассеянного склероза у детей и подростков // Журн. невропатол. и психиатр. Рассеянный склероз. – 2006. – С. 116–121.
3. *Banwell B., Shroff M., Ness J. et al.* MRI features of pediatric multiple sclerosis // Neurology, 2007. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. S46–S53.
4. *Belman A., Chitnis T., Renoux Ch.* Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions // Neurology. – 2007. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. S70–S74.
5. Classification of MS and DEM. International Conference on MS, May 2003, Dubrovnk // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 106–107.
6. *Hahn J., Pohl D., Rensel M., Rao S.* Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68, №16 (Suppl. 2). – P. S13 – S22.
7. *Hanefeld F.* Pediatric multiple sclerosis. A short history of a long story // Neurology. – 2007. – Vol. 68, №16 (Suppl. 2). – P. S3–S6.
8. *Krupp L., Hertz D.* Pediatric multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68, №16 (Suppl. 2). – P. S1–S2.
9. *Krupp L., Banwell B., Tenembaum S.* Consensus definition proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // Neurology. – 2007. – Vol. 68, №16 (Suppl. 2). – P. S7–S12.
10. *Mak Allister W., Boyd J., Holland N. et al.* The psychosocial consequenses of pediatric multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. S66–S69.
11. *Ness J., Chabas D., Sadovnick A. et al.* Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68, №16 (Suppl. 2). – P. S37–S45.
12. Non-multiple sclerosis inflammatory demyelinating diseases / In: «Pathology and clinical featuresof MS». M.Clanet, S.Fredrikson (Eds). – 2000. – P. 48.
13. *Sevon M., Sumelahti M-L., Tienari P. et al.* MS in childhood and its prognosis // Int. MS J. – 2001. – Vol. 8, №1. – P. 29–33.
14. *Tardieu M., Mikaeloff Y.* MS in children // Int. MS J. – 2004. – №11. – P. 36–42.
15. *Tenembaum S.* Clinical features of pediatric multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S16, 39.

Часть II



Немногим более 20 лет назад считалось, что в обозримом будущем не будет перспектив для сколь-нибудь успешного лечения РС. Однако хотя радикальное излечение РС и сейчас невозможно, к настоящему времени уже предложены достаточно эффективные способы терапии, позволяющие во многих случаях в значительной степени влиять на течение заболевания.

Стратегическая цель при лечении больного с РС – замедление развития инвалидизации и уменьшение ее тяжести. Основными задачами терапии являются лечение и профилактика обострений, ослабление прогрессирования заболевания, связанное и не связанное с обострениями, и симптоматическое воздействие на неврологические расстройства.

Эффективность терапии оценивают по частоте обострений и степени прогрессирования болезни, т.е. по нарастанию инвалидизации, определяемой обычно с помощью шкалы EDSS (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала показателей инвалидизации) (см. Приложения). Значительным улучшением по этой шкале считается уменьшение степени инвалидизации на 1 балл при исходном уровне менее 5,5 балла и уменьшение на 0,5 балла – при исходном уровне более 5,5 балла. Шкала EDSS остается наиболее распространенной в клинической и исследовательской практике, несмотря на явные недостатки и ограничения. В частности, в ней не учитываются функции рук и нервно-психические нарушения.

В дополнение к шкале EDSS предложены шкалы MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite – комбинированная функциональная шкала для больных РС) и GNDS (Guy's Neurological Disability Scale). Первая включает оценку 3 функциональных систем: двигательные возможности верхних и нижних конечностей и когнитивные функции. Изменения по этой шкале больше коррелируют с распространенностью очагов на T1- и T2-взвешенных изображениях МРТ. Вторая шкала является вопросником, где пациент, отвечая на 12 категорий вопросов, сам дает оценку своим функциональным возможностям (0 баллов – норма, 5 баллов – требуется посторонняя помощь).

Ведение пациентов с РРС состоит в лечении обострений заболевания, проведении иммуномодулирующей терапии для их предупреждения и использовании симптоматического лечения для нивелирования или уменьшения выраженности отдельных симптомов болезни. Вопрос о начале иммуномодулирующего лечения больных после первого эпизода болезни, заставляющего врача предположить дебют РС, однозначно не решен до настоящего времени. Аргументами против немедленного начала терапии является вероятность ошибочного диагноза на этой стадии заболевания, отсутствие убедительных доказательств замедления нарастания инвалидизации при применении иммуномодулирующей терапии. Кроме того, у части пациентов возможна вероятность развития в дальнейшем «доброкачественного» РС с редкими обострениями, а применение иммуномодулирующих препаратов, обладающих рядом побочных эффектов, должно быть постоянным. Однако в настоящее время появляется все больше данных о целесообразности начала терапии уже на стадии КИС. В целом ряде исследований показано, что назначение иммуномодулирующей терапии после «первого демиелинизирующего эпизода» (моно- или мультифокального), сопровождаемого несомненными изменениями МРТ или ВП, отодвигает развитие «достоверного» РС. Больных с диагнозом КИС нужно активно наблюдать, периодически осматривая их каждые 3–4 месяца (для возможного выявления новых признаков заболевания и подтверждения «рассеянности в пространстве») и проводя МРТ-исследование с контрастированием (для подтверждения «рассеянности во времени»). Это необходимо для своевременного назначения патогенетической и симптоматической терапии.

Активно лечить следует лишь те обострения, которые сопровождаются выраженным неврологическим дефектом и не купируются самостоятельно полностью или частично в течение недели. Иногда при легких обострениях может быть эффективным назначение только постельного режима. В случаях же выраженных атак болезни необходимо назначение гормональной пульс-терапии с возможным последующим переходом на пероральный прием кортикостероидов. Если пациент получает превентивную иммуномодулирующую терапию, во время проведения курса гормонов ее прерывать не следует.

Глава 7. ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

7.1. Гормональная терапия

При анализе обострений РС оценивают 3 параметра: их частоту, длительность, а также выраженность клинических симптомов и инструментальных характеристик. Наиболее широкое распространение для купирования обострений РС получил метилпреднизолон. Он оказывает разнообразное действие на иммунную систему: замедляет активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, участвует в их апоптозе как в периферической крови, так и паренхиме мозга, уменьшает образование антител, но наиболее важным его эффектом при РС является снижение проницаемости ГЭБ. Оно достигается воздействием на молекулы адгезии и снижением уровня матриксных металлопротеаз. Как известно, нарушение ГЭБ в связи с воспалительными изменениями в ЦНС – один из первых этапов при формировании новых очагов демиелинизации. Относительная стабилизация ГЭБ сохраняется в течение нескольких недель после лечения кортикостероидами.

В последние годы «золотым стандартом» лечения обострений РС стало применение метилпреднизолона. *Метилпреднизолон* – синтетический глюкокортикоид, структурно отличающийся от кортизола. Такое различие увеличивает глюкокортикоидный эффект, снижает минералокортикоидный и увеличивает продолжительность действия препарата. При проведении пульс-терапии большая часть метилпреднизолона остается в сыворотке в свободном состоянии. Только в таком несвязанном виде препарат может проникать через ГЭБ и в клетку, взаимодействуя со специфическими внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами. Большинство экзацербаций совпадает по времени с образованием новых активных очагов на МРТ в головном и спинном мозге, что свидетельствует о новой волне воспаления. Применение высоких доз кортикостероидов ускоряет их исчезновение. В настоящее время по стандартам лечения РС, принятым EFNS (European Federation of Neurological Societies – Европейской федерации неврологических обществ), методом купирования обострений РС является проведение кортикостероидной внутривенной пульс-терапии: 1–2 г метилпреднизолона в течение 3–7 дней вводят с 500 мл физиологического раствора хлорида натрия в течение 1–2 ч без последующего назначения перорального приема преднизолона. Однако так как действие кортикостеро-

дов непродолжительно, после прекращения гормональной терапии может наблюдаться новая вспышка активности болезни, сопровождающаяся и изменениями на МРТ. Это может быть связано со скоростью отмены гормонов, поэтому некоторые авторы по-прежнему рекомендуют последующий пероральный прием *преднизолона* с различными схемами его применения. Например, 4 дня – по 200 мг, 4 дня – по 100 мг, 2 дня – по 50 мг и далее, снижая дозу каждый день на 10 мг или 2 дня – по 80 мг, 2 дня – по 60 мг, 2 дня – по 40 мг с последующим ежедневным снижением дозы на 5–10 мг. Такое лечение обычно хорошо переносится. Преднизолон всегда назначают единовременно, для применения в первой половине дня [1, 4]. Предложена и иная схема внутривенного введения метилпреднизолона – в течение 3 дней вводят по 1000 мг метилпреднизолона, а затем следующие 20 дней постепенно уменьшают дозу препарата до 40 мг в последний день инфузий. Полагают, что такой режим введения метилпреднизолона дает лучший клинический эффект и увеличивает время до следующего обострения больше, чем стандартная схема лечения, описанная выше [8]. В небольшом числе исследований показана равная эффективность при применении кортикостероидов внутривенно и перорально в одинаково высоких дозах. При этом пероральное применение высоких доз кортикостероидов вызывает осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта не чаще, чем внутривенное их введение. Это говорит о том, что желудочно-кишечные осложнения обусловлены не непосредственным действием кортикостероидов на слизистую желудка, а скорее вторичными системными механизмами, что не зависит от способа введения. Так как пероральное применение проще и дешевле, оно может быть рекомендовано в тех случаях, когда внутривенное введение почему-либо затруднительно [9].

Если через 2 нед. после окончания внутривенного введения гормона нет желаемого улучшения, возможна повторная пульс-терапия в более высокой дозе: 5 введений по 2 г метилпреднизолона. При отсутствии эффекта следует проводить плазмаферез. В случае же, когда симптоматика продолжает нарастать на фоне проводимой пульс-терапии, плазмаферез следует начать сразу после окончания пульс-терапии [4, 7].

Обострения РС у детей также купируются назначением кортикостероидной пульс-терапии – метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг [4].

Определенных сроков начала проведения пульс-терапии после начала обострения не существует. Имеются данные, что наибольшей ее эффективности можно достичь, назначая кортикостероиды как можно раньше после начала обострения. Однако на практике это не всегда является возможным, но даже в случаях отсроченного применения гормонов эффективность их у подавляющего большинства пациентов несомненна [9].

Противопоказаниями для проведения кортикостероидной терапии являются значительное повышение артериального давления, сахарный диабет с высокими показателями уровня глюкозы в крови, туберкулез легких, наличие какого-либо другого инфекционного процесса, эрозивного гастрита или язвы желудка. В связи с этим всем пациентам перед назначением

гормональной терапии необходимо проведение исследования уровня глюкозы крови, рентгенографии легких и гастроскопии.

Наиболее частыми побочными эффектами пульс-терапии являются инсомния и легкая эйфория, тревога, металлический привкус во рту во время инфузии, увеличение аппетита, тошнота, головные боли, миалгии, икота. Реже встречаются более серьезные осложнения гормональной терапии – развитие психоза, сердечных аритмий, гипергликемии. Они требуют быстрой коррекции, и такое лечение нужно проводить в стационарных условиях. Для профилактики ульцерогенного действия кортикостероидов одновременно с ними в обязательном порядке следует назначить блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов – *ранитидин, циметидин, пирензепин (гастроцепин)*. Для восполнения потери калия и кальция назначаются *аспаркам (1 табл. 3 раза в день после еды), панангин (1 драже 3 раза в день после еды)*, рекомендуются к употреблению бананы. Кроме того, необходимо ограничить потребление жидкости и применять мочегонные калийсберегающие средства – *спиронолактон (верошпирон)*. Иногда после отмены кортикостероидов отмечается ухудшение состояния, в этих случаях необходимо вновь назначить 20–40 мг преднизолона перорально в день и затем снижать его дозу более медленными темпами. Частое проведение пульс-терапии может осложняться остеопорозом, остеонекрозом, жировым перерождением печени, появлением признаков кушингоида.

Применение гормонов в виде пульс-терапии дает более быстрое восстановление, а в случае моносимптомного дебюта заболевания – увеличивает время до формирования достоверного РС (как это показано для ретробульбарного неврита). Длительное применение небольших доз стероидов не показано, так как весьма вероятно возникновение разнообразных побочных явлений (остеопороза, асептического некроза костей, артериальной гипертензии, гипергликемии, катаракты, психоза) при отсутствии эффективности такого метода лечения. Внутривенное введение гормонов позволяет применять более высокие их дозы и лучше переносится. Непродолжительное пероральное применение достаточно высоких доз преднизолона (1–1,5 мг/кг) дает неплохой кратковременный результат, но приводит к большей активности заболевания в последующие 2 года.

Предлагается и несколько иная схема применения гормонов для больных с высокой активностью болезни с обострениями или без них (появление 3 новых очагов на МРТ в течение 6 мес.): ежемесячное однократное внутривенное введение 500 мг метилпреднизолона с последующим пероральным приемом преднизолона в течение 3 дней – по 40, 20 и 10 мг соответственно.

Гормональная пульс-терапия не только купирует обострения РС, но и замедляет прогрессирование как РРС, так и ВПРС. Для лечения ВПРС возможно проведение ее каждые 2 месяца – по 500 мг в течение 3 дней. Проведение пульс-терапии при хроническом течении РС показано еще и потому, что такой режим введения гормонов уменьшает спастику.

Подобная схема применения кортикостероидов требует особо тщательного контроля нежелательных явлений.

Внутривенная гормональная пульс-терапия метилпреднизолоном предпочтительнее перорального приема преднизолона и при лечении моносимптомных проявлений РС – ретробульбарного неврита и др. Одной из схем, предлагаемых для лечения РБН, является следующая: в течение 3 дней внутривенно вводят по 1000 мг метилпреднизолона с физиологическим раствором хлористого натрия, затем в течение 10 дней назначают пероральный прием преднизолона из расчета 1 мг/кг и в последующие 3 дня быстро снижают эту дозу до 0.

Некоторые авторы считают, что сравнимым по эффективности с пульс-терапией метилпреднизолоном лечением может быть внутривенное введение *дексаметазона* по следующей схеме: 8 мг в течение 7 дней, 4 мг в течение 4 дней и 2 мг в течение 3 дней.

Для купирования обострений РС возможно также назначение *Синактена Депо*, стимулирующего кору надпочечников. Синактен Депо обладает всеми свойствами эндогенного АКТГ, однако, в отличие от него, этот препарат имеет постоянный состав и не содержит чужеродных белков. Активным действующим веществом Синактена Депо является тетракозактид. Он состоит из первых 24 аминокислот, входящих в состав кортикотропного гормона. Как и АКТГ, Синактен Депо стимулирует выработку глюко- и минералокортикоидов корой надпочечников. В последнее время появились данные, что Синактен Депо обладает и стероид-независимым иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Замедленное высвобождение тетракозактида обеспечивает длительное действие препарата. Повышенный уровень кортизола в сыворотке крови сохраняется в течение 24–32 ч после внутримышечного введения.

Синактен Депо вводят внутримышечно 3 дня подряд в дозе 1 мг, затем еще 4 раза по 1 мг с интервалом в 2 дня.

Возможно возникновение побочных эффектов, связанных с влиянием глюкокортикостероидов и минералокортикоидов.

Синактен Депо прежде всего найдет применение у тех пациентов, для которых по каким-либо причинам невозможно внутривенное введение метилпреднизолона, в том числе в случае индивидуальной непереносимости, а также в случае недостаточной эффективности стандартной терапии обострений.

В случае выраженного обострения РС у пациентов с имеющимися относительными противопоказаниями к применению кортикостероидов, например при наличии язвы желудка в прошлом или при сахарном диабете с невысоким уровнем содержания глюкозы в крови, до начала терапии следует проконсультироваться с соответствующими специалистами для решения вопроса о возможности ее проведения. При абсолютных противопоказаниях (активный гастрит, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, туберкулез легких) показан плазмаферез [1, 4–8].

7.2. Плазмаферез

Плазмаферез оказывает незначительное положительное действие при прогрессирующем РС, но применение его при РРС в ряде случаев весьма эффективно. При плазмаферезе из кровотока удаляется часть плазмы и замещается различными растворами (кристаллоидами, донорской плазмой, альбуминами). Вместе с плазмой удаляются аутоантитела и медиаторы воспаления, в том числе провоспалительные цитокины. Вот почему плазмаферез наиболее эффективен при тяжелых обострениях РС, когда воспалительные процессы наиболее выражены. Эта процедура может вызвать значительное улучшение состояния у больных с острыми, тяжелыми атаками болезни, не поддающимися воздействию глюкокортикоидной терапии. В таких случаях он может уменьшать инвалидизацию на 3–4 балла, с поддержанием положительного эффекта довольно длительное время. Чаще всего улучшение наступает на 1–4-й день лечения. Операции плазмафереза выполняются в объемах, составляющих не менее 35–40 мл плазмы на 1 кг массы тела за один сеанс и не менее 140–160 мл плазмы на 1 кг массы тела на курс лечения.

Впрочем, плазмаферез можно и комбинировать с глюкокортикоидами и другими иммуносупрессорными препаратами. При применении такого комбинированного лечения в течение 2 нед. до 5 раз обменивается 1,5 объема плазмы. После каждой процедуры плазмафереза внутривенно капельно вводится 500–1000 мг *метилпреднизолона* на 400 мл *физиологического раствора хлорида натрия*. Данный метод лечения, как правило, хорошо переносится. Так как при плазмаферезе для предотвращения свертывания крови она обрабатывается антикоагулянтами, противопоказаниями к его применению являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, геморрой в стадии обострения и другие заболевания, связанные с повышенной кровоточивостью. Наиболее частыми нежелательными явлениями обменного переливания плазмы являются артериальная гипотония и периоральные парестезии [1, 4, 9].

7.3. Иммуноглобулин G

Предполагается, что иммуноглобулин G осуществляет транзиторную блокаду определенных рецепторов на макрофагах, подавляя опосредованную ими деструкцию миелина; связывается с активированными Th1-лимфоцитами, замедляя их пролиферацию; восстанавливает число и функциональные способности супрессорных Th2-лимфоцитов; подавляет комплемент-обусловленное повреждение миелина; уменьшает формирование новых иммунных комплексов; нейтрализует провоспалительные цитокины. Кроме того, в эксперименте показано, что внутривенно вводимый иммуноглобулин способствует ремиелинизации. Однако для купирования обострений РС ВВИГ используется редко, так как в проведенных небольших исследованиях эффективность его не доказана. Имеются лишь отдельные сообщения об успешности применения ВВИГ при обострениях РС. В большинстве случаев он используется как препарат второго ряда в качестве иммуномодулирующей терапии для снижения частоты обострений РС (см. ниже) [1–3, 8].

Литература

1. *Шмидт Т.Е.* Лечение рассеянного склероза // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №7–8. – С. 322–328.
2. *Dudesek A., Zettl U.* Intavenous immunoglobulin as therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 5). – P. 50–58.
3. *Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Sorensen P.* Intravenous immunoglobulin trials in multiple sclerosis // The international MS journal. – 1999. – Vol. 6, №1. – P. 15–21.
4. Handbook of multiple sclerosis / S.Cook (Ed.). – NY, 2006. – P. 512.
5. Multiple sclerosis / J.Kesselring (Ed.). – Cambridge, 1997. – 214 p.
6. Multiple sclerosis. Clinical challenges and controversies / A.J.Thompson, Ch.Polman, R.Hohlfeld (Eds). – London, 1997. – 539 p.
7. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
8. *Rudick R., Goodkin D.* Multiple sclerosis therapeutics. – Martin Dunitz Ltd, 1999. – 574 p.
9. *Tumani H.* Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 36–42.

Глава 8. ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА

В последние 10–15 лет взгляды на возможности терапии РС значительно изменились благодаря появлению препаратов, способных во многих случаях влиять на течение заболевания. Их называют средствами модифицирующей, модулирующей или превентивной, терапии. К сожалению, они не способны полностью излечить больного, но, предупреждая во многих случаях возникновение обострений, делая их менее выраженными и замедляя нарастание инвалидизации, в значительной мере улучшают качество жизни пациентов. В настоящее время доказана эффективность целого ряда препаратов, воздействующих на аутоиммунные процессы при РС и относящихся к различным классам: интерфероны бета (интерферон бета-1b, интерферон бета-1a, пегилированный интерферон бета-1a), глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат, финголимод, иммуносупрессор *митоксантрон,* моноклональные антитела *натализумаб, алемтузумаб* и *даклизумаб.* Интерфероны бета, глатирамера ацетат, терифлуномид и диметилфумарат являются препаратами первого ряда для лечения РРС.

8.1. Интерфероны бета

Интерфероны являются естественными белками человека, вырабатываемыми Т-лимфоцитами в ответ на вирусную инфекцию или иную стимуляцию. К интерферонам относят более 20 различных белков, подразделяющихся на 2 типа. К I типу относятся интерфероны альфа и бета (противовоспалительные цитокины), а ко II типу – интерферон гамма (провоспалительный цитокин). Все 3 вида человеческих интерферонов (альфа, бета, гамма) были клонированы путем генной инженерии. Первоначально интерес к интеферонам бета был обусловлен их способностью снижать продукцию интерферона гамма и ФНО-альфа, обладающих провоспалительным действием. Интерфероны бета были первыми препаратами, которые оказали тормозящее влияние на развитие патологического процесса при РС. Противовоспалительные интерфероны бета обладают антивирусным, анти-

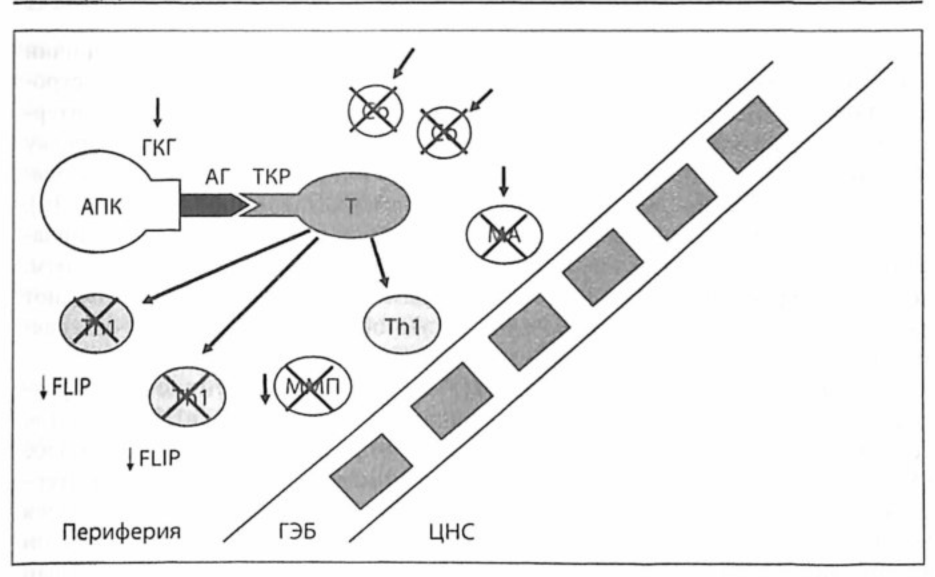


Рис. 16. Механизм противовоспалительного действия интерферонов бета. Интерфероны снижают экспрессию главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на поверхности антигенпредставляющей клетки (АПК); угнетают молекулы костимуляции (Co), необходимые для клональной экспансии Th1-лимфоцитов; вызывают апоптоз Th1-лимфоцитов, угнетая антиапоптотический белок FLIP; снижают число молекул адгезии (МА), что препятствует прикреплению Th1-лимфоцитов к эндотелию ГЭБ; ингибируют матриксные металлопротеазы (ММП), разрушающие ГЭБ.

пролиферативным и иммуномодулирующим действием. Они оказывают полифакторное действие на клеточный иммунитет. В частности, на периферии интерфероны бета снижают экспрессию ГКГ II класса на антигенпредставляющих клетках, подавляют молекулы костимуляции, необходимые для активации аутореактивных Th1-лимфоцитов, участвуют в инициации их апоптоза (угнетая антиапоптотичесий белок FLIP), увеличивают секрецию противовоспалительных цитокинов (таких, как ИЛ-10). Среди многочисленных направлений их действия наиболее значимым при лечении РС является, вероятно, воздействие на молекулы адгезии и матриксные металлопротеазы (в частности, ММП-9), что уменьшает проникновение активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ, как бы «закрывая» его для проникновения аутоагрессивных клеток (рис. 16). Подтверждением этого является быстрое исчезновение очагов, накапливающих контраст, на МР-томограммах. Кроме того, интерфероны бета влияют на продукцию цитокинов, снижая уровень провоспалительного интерферона гамма, ФНО-альфа и увеличивая уровень противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета-1. Предполагаемый нейропротективный эффект интерферонов бета, возможно, реализуется через непрямые механизмы. Ответ ткани на воспаление обычно сопровождается увеличением числа астроцитов (астроцито-

зом). Это наблюдается в хронических очагах РС и является одной из причин невозможности восстановления неврологического дефицита, так как астроцитоз ограничивает миграцию ремиелинизирующих клеток – ОДЦ. Интерфероны бета не оказывают влияния на пролиферацию или дифференцировку ОДЦ, но замедляют пролиферацию астроцитов и подавляют астроцитоз, оказывая тем самым опосредованное нейропротективное действие [4, 8, 9, 36].

В отличие от интерферонов бета, интерферон альфа не оказывает никакого влияния на клинические проявления ЭАЭ или РС. Остается неясным, почему интерфероны альфа и бета, столь близкие по структуре, оказывают разный клинический эффект. Возможно, это объясняется тем, что они связываются с различными участками одних и тех же рецепторов.

Среди интерферонов бета первым был внедрен в клиническую практику и получил наибольшее распространение *бетаферон* («Шеринг АГ», Германия). В настоящее время во всем мире этот препарат получают более 85 тыс. пациентов с РС. Бетаферон – это генно-инженерная форма интерферона бета-1b. Он состоит из 165 аминокислот, его молекулярная масса 18 500 Да. От природного интерферона препарат отличается тем, что он негликолизирован. Бетаферон представляет собой очищенный белковый продукт, получаемый методом рекомбинации ДНК человека с использованием штамма *E.coli*. В 1993 г. бетаферон был утвержден FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами) для лечения ремиттирующего РС. Препарат вводится подкожно через день в дозе 250 мкг (8 млн МЕ) и показан пациентам как с ремиттирующим, так и с вторично-прогрессирующим течением РС, протекающим с обострениями (см. ниже), с неврологическим дефицитом от 0 до 6,5 балла по шкале EDSS. В пилотных исследованиях показано достоверное (на 34%) снижение частоты обострений при РРС, причем частота тяжелых и среднетяжелых обострений уменьшается примерно в 2 раза. Количество пациентов без обострений на фоне 2-летней терапии бетафероном возрастает примерно в 2 раза. Бетаферон также замедляет нарастание инвалидизации, его применение приводит к сокращению числа госпитализаций (на 43%) и курсов гормональной терапии, эффект которых сохраняется дольше. При лечении бетафероном частота обострений особенно заметно уменьшается уже в первый год терапии [20, 24, 35, 64]. К настоящему времени в открытом мультицентровом исследовании, в котором участвовали 11 центров, показано эффективное и безопасное применение бетаферона при РРС в течение 16 лет. Частота обострений оставалась низкой на всем протяжении наблюдения за пациентами, прогрессирование заболевания замедлялось [13]. Эффективность интерферона бета-1b подтверждена данными МРТ, которые показали как уменьшение образования новых активных очагов, так и снижение общего объема очагов демиелинизации [4, 35, 48]. Лечение интерфероном бета-1b также приводит к уменьшению количества пациентов с подтвержденным прогрессированием заболевания, хотя статистической значимости этот показатель и не достигает [52, 54, 55]. Кроме того, интерферон бета-1b высокоэффективен при раннем начале лечения у пациентов с активным течением заболевания и небольшой степенью инвалидизации. В одном исследовании методом МР-спектроскопии было показано, что под действием данного препарата в мозге больных РС возрастает концентрация NAA в неизмененном белом веществе (за 12 мес. она увеличивается на 5,5%), в то время как у нелеченых пациентов она снижается (за 12 мес. – на 5,8%). Это позволило предположить, что применение интерферона бета-1b способствует «выживанию» аксонов. Следует заметить, что длительность этого исследования была ограничена 1 годом, и в некоторых последующих работах не было получено подтверждения влияния препарата на выживаемость аксонов [58].

Нельзя исключить возможность того, что интерфероны бета обладают дозозависимым эффектом. Так, интерферон бета-1b в дозе 375 мкг оказался более эффективен, чем в стандартной – 250 мкг (исследование OPTIMS – OPtimisation of Treatment In Multiple Sclerosis – оптимизация лечения рассеянного склероза). Однако в более позднем исследовании BEYOND (Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose study – влияние новой дозы бетаферона/бетасерона на его эффективность) не удалось показать большую эффективность 500 мкг интерферона бета-1b по сравнению со стандартной дозой 250 мкг [38, 40].

Исследование BENEFIT (BEtaferon in Newly Emerging MS For Initial Treatment – бетаферон при дебюте РС в качестве ранней терапии) показало целесообразность назначения интерферона бета-1b после развития КИС. Через 2 года применения интерферона бета-1b после КИС достоверный РС развился у 23% больных, тогда как в группе плацебо – у 45%; через 5 лет достоверный РС отмечался у 37% пациентов, получавших интерферон бета-1b, и у 52% больных, в течение первых 2 лет заболевания получавших плацебо. В настоящее время препарат рекомендован к назначению после развития первого эпизода заболевания (КИС).

Необходимо заметить, что даже пациентам, получающим интерферон бета-1b, со «стабильным» течением при отсутствии в течение длительного времени обострений для сохранения терапевтического эффекта следует продолжать введение интерферона бета-1b в адекватной дозе через день. Попытка уменьшения дозы или урежения частоты введения препарата приводит к возрастанию активности заболевания (как клинической, так и по данным МРТ) [25, 35, 38, 48, 71].

В России интерферон бета-1b применяется с 1996 г. В то время под наблюдением НИИ неврологии РАМН и ММА им. И.М.Сеченова находились 32 пациента: 24 больных с РРС, имеющих более 1 обострения в год, и 8 – с ВПРС, протекающим с обострениями. Степень инвалидизации у больных была от 0,0 до 5,0 балла. Динамическое наблюдение за больными, которое осуществлялось в течение 1 года, подтвердило эффективность интерферона бета-1b в отношении уменьшения частоты обострений и стабилизации состояния у пациентов обеих групп.

Наиболее частым нежелательным явлением было появление на начальных этапах применения препарата гриппоподобного синдрома у большин-

ства пациентов. Менее часто отмечались преходящее повышение печеночных ферментов [7].

С 2008 г. в Европейском Союзе интерферон бета-1b от компании «Новартис» одобрен к применению под торговым названием *экставиа*. В 2009 г. препарат был зарегистрирован в США для использования в клинической практике. С этого же года препарат экставиа зарегистрирован и разрешен к применению в России. Активная субстанция для производства экставии и бетаферона поступает от одного производителя, таким образом, препараты абсолютно идентичны по своему составу и качеству.

В 2009 г. зарегистрирован российский интерферон бета-1b (ЗАО «Биокад»).

В 2011 г. получил регистрацию еще один российский интерферон бета-1b (ЗАО «Генериум») под торговым названием *инфибета*. Регистрационное удостоверение было получено на основании контролируемого, рандомизированного, открытого в параллельных группах многоцентрового клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата инфибета® в сравнении с препаратом экставиа у больных РС (II–III фаза). Данное исследование было проведено в нескольких ведущих российских центрах.

В анализ эффективности были включены 122 пациента: из них 92 (75,4%) в группе исследуемого препарата (инфибета), 30 (24,6%) – в группе препарата сравнения.

По результатам исследования (II–III фаза) у 122 больных РС на фоне терапии препаратом инфибета и в группе контроля была зафиксирована однонаправленная положительная динамика по шкале EDSS. Частота обострений снижалась как в основной группе (с 1,5 до 0,4 в год), так и в группе контроля (с 1,4 до 0,37 в год). По данным МРТ достоверно уменьшилось среднее количество активных Т1-очагов в обеих группах. Сходная хорошая переносимость была отмечена в обеих группах. Существенных различий по параметрам эффективности и безопасности в обеих группах выявлено не было.

Препараты интерферона бета-1b инфибета и экставиа в данной выборке пациентов не имели существенных различий ни по одному из выбранных параметров эффективности, переносимости и безопасности. Однако экономические и социальные преимущества внедрения более доступных по цене, но не уступающих в отношении эффективности, безопасности и переносимости отечественных биоаналогов интерферона бета-1b очевидны.

По данным постмаркетингового исследования 2013 г., в котором участвовали 123 пациента, в том числе с РРС (65 человек) и ВПРС с обострениями (58 человек), у больных РРС и ВПРС наблюдалось статистически достоверное снижение частоты обострений с 1,6±0,51 до 0,3±0,5 и с 1,7±1,16 до 0,5±0,7 соответственно. Одновременно в обеих группах отмечалось замедление инвалидизации больных (стабилизация среднего балла по шкале EDSS). При этом лечение в целом было безопасным: побочные эффекты (локальная гиперемия в месте инъекции, гриппоподобный синдром, головная боль) развились у 8,7% пациентов и в 6,3% случаев не требовали отмены препарата. Лишь у 2,4% больных препарат был отменен по причине побочных (аллергических) реакций. Побочных эффектов препарата, не отмеченных в инструкции, не зарегистрировано. Отмечалась высокая приверженность (комплаентность) больных РС к лечению инфибетой: ни одного случая отказа пациента от применения препарата зарегистрировано не было.

Современные стандарты требуют проверки биоаналогов на уровне анализа транскриптома с тем, чтобы подтвердить активацию препаратом основных сигнальных путей, вовлеченных в механизм действия оригинального препарата.

С помощью полногеномного транскрипционного профилирования на микроматрице ILLUMINA HT-12 проведен поиск генов, дифференциально экспрессирующихся в мононуклеарных клетках периферической крови больных РС при введении им препарата интерферона бета-1b.

При анализе общей экспрессии группы генов получены данные, свидетельствующие о вовлеченности генов сигнального пути интерферона типа I, а также интерферон-индуцируемых генов в реакцию пациента на препарат.

Таким образом, анализ транскрипционного профилирования позволяет сделать заключение о механизме иммуномодулирующего действия препарата инфибета, идентичном описанным для оригинальных препаратов интерферона бета.

В настоящее время наблюдается тенденция к заболеванию РС в более раннем возрасте и все актуальнее становятся вопросы терапии детей и подростков.

Были проанализированы результаты лечения в течение 3 лет препаратом интерферон 1b-бета (инфибета) пациентов до 18 лет.

В ходе терапии инфибетой было отмечено достоверное снижение средней частоты обострений в год. Также зафиксирована тенденция регресса неврологического дефицита по шкале EDSS.

Характер и частота побочных эффектов были сопоставимы с данными, полученными при наблюдении взрослых больных РС. Наиболее частым побочным эффектом в начале терапии (первые 1–2 месяца) являлся легкий гриппоподобный синдром, который регистрировался в 22,2% случаев (у 2 больных). Местные реакции в виде локальной гиперемии отмечались в начале терапии у 3 больных (33,3%). Ни одного случая отмены в связи с плохой переносимостью или неэффективностью зафиксировано не было.

Использование биоаналогов – устойчивая тенденция современной медицины.

Так, на данный момент в России зарегистрирован и применятся целый ряд биоаналогов интерферонов бета для лечения РС, и перед практикующим врачом встает задача выбора оптимального препарата для терапии.

Коллективом исследователей из Ярославского государственного медицинского университета, ГУЗ ЯО «Клиническая больница №8» (Ярославль), ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» и Центра демиелинизирующих заболеваний

Юсуповской больницы (Москва) в 2016 г. были опубликованы результаты открытого проспективного исследования биоаналогов бета-интерферонов.

В исследование были включены 203 пациента, получавших биоаналоги препаратов, изменяющих течение РС, в течение 30 мес. согласно инструкции по применению.

Установлено достоверное снижение частоты обострений на фоне использования всех биоаналогов по сравнению с исходным уровнем (СинноВекс – на 0,30, генфаксон – на 0,29, ронбетал/интерферон бета-1b – на 0,13, инфибета – на 0,41). При этом при использовании всех исследуемых биоаналогов, за исключением инфибеты, наблюдалось достоверное увеличение балла по шкале EDSS (СинноВекс – на +0,31, генфаксон – на +0,38, ронбетал/интерферон бета-1b – на +0,66). По данным МРТ наблюдалось увеличение числа очагов в группах получавших СинноВекс (на 17,6%), генфаксон (на 14,4%) и ронбетал (на 10,6%) и уменьшение числа очагов на Т2-взвешенных изображениях у лечившихся инфибетой (на 14,5%).

Ребиф и *авонекс* являются интерферонами бета-1а, синтезированными из ДНК яичниковых клеток китайского хомячка, состоят из 166 аминокислот, гликолизированы и по своей структуре аналогичны натуральному белку.

Ребиф («Сероно», Швейцария), так же как бетаферон, вводится подкожно, 3 раза в неделю. Преимуществом препарата является возможность его применения в 2 дозировках – 6 млн МЕ (22 мкг) и 12 млн МЕ (44 мкг). В исследовании PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multilpe Sclerosis – интерферон бета-1а, вводимый подкожно для профилактики обострений и прогрессирования РС) показана эффективность ребифа при применении его в обеих дозировках, однако более значительно частота обострений РС снижается при использовании большей дозы (33% по сравнению с 27%). Большая доза оказывает лучшее действие и на замедление прогрессирования заболевания. Статистически значимая разница при применении различных доз препарата получена и при оценке данных МРТ: лечение ребифом в дозе 44 мкг приводит к более выраженному замедлению образования новых очагов демиелинизации. Продолжение в открытой фазе наблюдения за пациентами, входившими в это исследование, в течение 8 лет показало, что применение 44 мкг ребифа приводит к меньшему прогрессированию РС, меньшей частоте обострений, что сопровождается и меньшей площадью очагов, определяемых при проведении МРТ в Т2-режиме. Однако назначение меньшей дозы вполне оправдывает себя в дебюте заболевания. Так, в исследовании ETOMS (Early Treatment Of Multiple Sclerosis – раннее лечение рассеянного склероза) показано, что назначение 22 мкг ребифа больным после первой моно- или полисимптомной атаки болезни (КИС), сопровождавшейся изменениями на МРТ, достоверно замедляет наступление «клинически достоверного» РС. Таким образом, ребиф также рекомендован к применению при развитии КИС.

В исследовании REFLEX (REbif FLEXible dosing in early multiple sclerosis – требуемая доза ребифа для лечения ранней стадии РС) по сравнению эффективности препарата в дозе 44 мкг при назначении его после КИС в стандартном режиме введения (3 раза в неделю) и при введении его 1 раз в неделю достигнута главная конечная точка исследования.

У больных, получавших ребиф® по 44 мкг 3 раза в неделю, риск конверсии в клинически достоверный РС (по критериям McDonald) уменьшался в 2 раза.

Риск конверсии в РС (по критериям McDonald) за 2 года лечения ребифом® по 44 мкг 3 раза в неделю был на 51% ниже ($p<0,00001$), чем при введении плацебо. У больных, получавших ребиф® по 44 мкг 1 раз в неделю, снижение риска конверсии составило 31% ($p=0,008$), по сравнению с плацебо. Вероятность конверсии в клинически достоверный РС (по критериям McDonald) в течение 2 лет в группе плацебо равнялась 86%.

В последнее время ребиф модифицирован и применяется без белковых сывороточных компонентов – Rebif New Formulation (Ребиф Новая Формула). Эти изменения привели к снижению иммуногенности препарата: нейтрализующие антитела (см. ниже) выявляются у 13,9% пациентов, тогда как ранее они определялись в 24,4% случаев. Помимо этого, препарат в такой модификации вызывает меньшее число местных и общих побочных эффектов.

Назначение ребифа показано пациентам с РРС и ВПРС, протекающими с обострениями, и инвалидизацией до 6,0 балла [4, 8, 9, 19, 24, 54, 55, 62]. Ребиф в дозе 22 мкг в настоящее время разрешен для применения у детей, начиная с 14 лет. Препарат должен транспортироваться и храниться при температуре 8–12°С.

В 2017 г. в России был зарегистрирован первый отечественный биоаналог интерферона бета-1а, полностью разработанный и произведенный на территории РФ, – препарат тебериф производства ЗАО «Биокад». Все исследования препарата были выполнены в прямом сравнении с оригинальным лекарственным средством – препаратом ребиф. Разработка препарата осуществлена в соответствии с регуляторными требованиями Министерства здравоохранения РФ и международными рекомендациями.

Тебериф по своим физико-химическим и биологическим свойствам, специфической активности, а также фармакокинетическим/фармакодинамическим показателям эквивалентен оригинальному препарату ребиф®, что было доказано в ряде сравнительных исследований.

С целью доказательства эквивалентной эффективности препаратов тебериф и ребиф было проведено международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное исследование III фазы у пациентов с РРС.

В исследование было включено 163 пациента с достоверным диагнозом РС с ремиттирующим течением, длительностью не менее 12 мес., наличием минимум одного обострения или минимум одного накапливающего контраст очага на МРТ за 12 мес. до рандомизации, не имевших анамнеза применения препаратов, изменяющих течение РС, со значением EDSS 0–5,5. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы: основная группа (препарат тебериф), группа сравнения (препарат ребиф) и группа плацебо.

С целью доказательства эффективности и безопасности применения препарата тебериф как при длительном использовании, так и при переходе с оригинального препарата ребиф на исследуемый препарат тебериф все пациенты первой и второй групп были переведены на терапию исследуемым препаратом в дополнительном периоде исследования до общей продолжительности терапии 96 нед.

По результатам исследования были получены данные об эквивалентной эффективности препаратов тебериф и ребиф, превосходящей эффективность плацебо, поскольку основной оцениваемый показатель эффективности CUA (combined unique active lesions – совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения), наиболее полно отражающий динамику МРТ-изменений, не продемонстрировал достоверных различий при сравнении между группами теберифа и ребифа. Средние значения CUA на 52-й неделе составили 0,727±1,042 и 0,652±1,059 в первой и второй группах интерферона бета-1а соответственно (p=0,7354). Попадание доверительного интервала (–0,3651; 0,5153) в предустановленные границы эквивалентности (–0,52; 0,52) свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы в эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения. Таким образом, была принята гипотеза об эквивалентной эффективности препарата тебериф относительно препарата ребиф.

Эффективность препарата тебериф не отличалась от эффективности оригинального препарата как в отношении МРТ-активности, так и в отношении клинических показателей, связанных с обострениями и нарастанием инвалидизации. Так, в обеих группах пациентов, получавших интерферон бета-1а, средние значения показателя среднегодовой частоты обострений были сопоставимы: в группе препарата тебериф – 0,130±0,400, в группе препарата ребиф – 0,104±0,371. Анализ иммуногенности, включавший оценку образования связывающих и нейтрализующих антител и сопоставление факта их наличия с уровнем фармакодинамического маркера MxA, снижение которого отражает уменьшение биологической активности интерферона бета, позволил сделать вывод об аналогичных профилях исследуемых препаратов.

Препараты тебериф и ребиф характеризовались хорошей переносимостью и продемонстрировали аналогичные профили безопасности с наиболее часто регистрирующимися нежелательными явлениями в виде гриппоподобных симптомов, лихорадки и местных реакций, которые являются ожидаемыми и характерными для инъекционных препаратов интерферона бета [94, 95].

В настоящее время в России применяется также биоаналог ребифа – генфаксон.

Авонекс («Биоген», США) имеет то преимущество, что вводится лишь 1 раз в неделю. Он применяется внутримышечно, в дозе 6 млн МЕ (30 мкг). Проведенные 2-летние клинические испытания эффективности авонекса у больных с РРС показали, что частота обострений статистически достоверно снижается. При этом уменьшение частоты обострений после 1 года

терапии было менее выражено, чем в подгруппе больных, завершивших полный 2-летний курс лечения; частота обострений у них сократилась на 32%. Одним из объяснений может служить накопление эффекта препарата со временем. Время до наступления подтвержденного прогрессирования заболевания увеличилось на 37% по сравнению с плацебо. Вероятность начала устойчивого прогрессирования болезни в течение 1 года снижается на 43%. Результаты исследования CHAMPS (Controlled High-risk subjects Avonex Multiple sclerosis Prevention Study – исследование эффективности авонекса по предупреждению РС у лиц с высоким риском его развития) показали, что назначение авонекса после КИС с множественными очагами демиелинизации на МРТ делает более продолжительным период до развития достоверного РС.

В открытом исследовании, длящемся 8 лет, показано, что авонекс в течение всего этого времени сохраняет свою эффективность в отношении снижения частоты обострений, не вызывая никаких неожиданных нежелательных явлений.

Показано, что применение авонекса оказывает положительное действие на различные показатели когнитивных функций (памяти, внимания и скорости обработки информации), нарушения которых часто имеются у больных даже на ранней стадии РС. За 2 года применения авонекс уменьшает риск развития когнитивных нарушений на 47%.

Авонекс рекомендуют применять больным с КИС и РРС при инвалидизации до 5,0 балла. Специально для облегчения самостоятельного введения препарата пациентом была разработана новая форма препарата – готовый раствор для выполнения внутримышечной инъекции. Препарат разрешен к применению с 12-летнего возраста.

К достоинствам препарата можно отнести и то, что при хранении и транспортировке он не требует нахождения в холодильнике [4, 8, 9, 24, 36, 54, 55, 65]. В 2010 г. в России для лечения РС был зарегистрирован препарат СинноВекс, который является биоподобной формой внутримышечного интерферона бета-1а и производится компанией «CinnaGen Co.» (Иран). СинноВекс продуцируется в клетках яичника китайского хомячка – аналогичной линии, в которой продуцируется авонекс.

Терапевтическая эквивалентность препарата СинноВекс подтверждена в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, в которое было включено 84 больных рецидивирующе-ремиттирующим РС.

Первым препаратом пегилированного интерферона бета, доступным для лечения пациентов с РРС, стал препарат *плегриди*. Пегилированный интерферон бета-1а является улучшенной формой высокодозного интерферона бета-1а для частого введения и представляет собой молекулу интерферона, ковалентно связанную с молекулой полиэтиленгликоля. Пегилирование позволяет пролонгировать действие препарата и требует значительно меньшего числа инъекций, а также обеспечивает значимые фармакокинетические преимущества: больший период полувыведения, меньший почечный клиренс, бóльшую стабильность молекулы и уровень максимальной

концентрации в плазме, а также меньшую в сравнении с интерферонами бета иммуногенность [83, 84, 87, 88, 90]. Так, нейтрализующие антитела к интерферону были обнаружены менее чем в 1% случаев на фоне терапии пегилированным интерфероном бета-1a [87, 90], в то же время высокодозный интерферон бета-1a для частого введения инициировал выработку нейтрализующих антител у 13–24% пациентов [92]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы по оценке применения пегилированного интерферона бета-1a у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС ADVANCE среднегодовая частота обострений в группе больных РРС, получавших пегилированный интерферон бета-1a 1 раз в 2 нед., была ниже на 36% по сравнению с плацебо (p=0,0007). Пегилированный интерферон бета-1a снижал риск прогрессирования инвалидизации, подтвержденной в течение 12 нед., на 38% по сравнению с плацебо (p=0,0383) [84]. Результаты непрямого сравнительного исследования эффективности (по влиянию на среднегодовую частоту обострений и долю пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации) 2-летней терапии пегилированным интерфероном бета-1a и высокодозными интерферонами бета-1a для частого введения показали, что на фоне терапии препаратом пегилированного интерферона бета-1a доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации была статистически значимо меньше по сравнению с пациентами, получавшими интерферон бета-1a (144 мкг 3 раза в неделю подкожно). Показатели снижения среднегодовой частоты обострений на фоне терапии пегилированным интерфероном бета-1a и высокодозным интерфероном бета-1a для частого введения были сопоставимы [86].

С учетом сопоставимой эффективности и более редкого режима дозирования препарат пегилированного интерферона бета-1a может стать достойной альтернативой высокодозным интерферонам, предназначенным для частого введения: перспективность его использования базируется на более чем 20-летнем успешном опыте применения препаратов интерферона бета для лечения РС и результатах крупномасштабных клинических исследований III фазы (>1500 пациентов) [84, 87]. Пегилированный интерферон бета-1a способен повысить комплаентность пациентов к лечению за счет низкой кратности введения (1 раз в 2 нед. подкожно), что в совокупности с его низкой иммуногенностью увеличит эффективность проводимой терапии [89, 90].

Нежелательные эффекты интерферонов бета

Нежелательные явления в виде местных кожных реакций (покраснение, болезненность, отечность) в начале применения интерферонов бета отмечаются почти у всех больных, и примерно у половины из них возникают постоянно в виде гиперемии и уплотнения кожи в месте инъекции. Такие реакции могут возникнуть через 12–24 ч после введения препарата, достигают пика через 1–2 нед. и обычно самостоятельно разрешаются через 3–4 нед. При выраженной кожной реакции рекомендуется местное при-

менение 1% гидрокортизоновой мази или какой-либо другой, содержащей кортикостероиды. Боли в месте инъекций могут быть уменьшены соблюдением правил их проведения – сменой мест инъекций, охлаждением этих участков кожи кусочком льда до и после введения препарата. Кожные реакции выражены меньше, если тщательно растворять препарат и перед введением согревать его до комнатной температуры. Кроме того, следует избегать попадания солнечных лучей на места недавних инъекций. Некрозы кожи, отмечаемые ранее в 1–3% случаев, в настоящее время описываются чрезвычайно редко. Вероятно, это обусловлено измененной модификацией инъекционных игл и применением аутоинжекторов. Исследование BRIGHT (Betaferon versus Rebif InvestigatinG Higher Tolerability – лучшая переносимость бетаферона по сравнению с ребифом) показало, что местные реакции выражены меньше при применении бетаферона, чем при введении ребифа.

Гриппоподобные симптомы («интерфероновый грипп») – недомогание, повышение температуры, головная боль, миалгии, озноб – также возникают в начале терапии у большинства пациентов, но в дальнейшем (через 3–4 мес.) почти у всех проходят. Это важно объяснять больным при назначении препарата. Симптомы «интерферонового гриппа» возникают через 3–6 ч после введения препарата и длятся несколько часов. Возникновение таких симптомов объясняется повышением уровня циркулирующих клеток, секретирующих гамма-интерфероны, а также прямой или косвенной стимуляцией эндогенных пирогенов – ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО-альфа. Через 3 мес. их уровень нормализуется, и «интерфероновый грипп» исчезает. Вероятность возникновения данной симптоматики меньше в пожилом возрасте и у пациентов плотного телосложения. Гриппоподобные явления в большинстве случаев достаточно легко нивелировать введением препарата на ночь, приемом 500 мг парацетамола за час до инъекции. Некоторые авторы полагают, что наилучший эффект оказывает прием 2–3 раза в день 400–1200 мг ибупрофена (400 мг вечером за 1 час до инъекции и, если симптомы сохраняются, утром и днем следующего дня, «свободного» от инъекции). Помогает также прием перед инъекцией и на следующее утро 800 мг пентоксифиллина. Кроме того, в настоящее время рекомендовано ступенчатое повышение дозы при начале лечения интерферонами бета: в течение 2 нед. следует вводить 1/4 дозы, затем – 1/2 дозы, 3/4 и лишь после этого – полную дозу. Тем больным, у которых значительно повышается температура, с чем может быть связано усугубление симптоматики, можно рекомендовать также холодное питье. При большой выраженности нежелательных явлений возможно, в дополнение к нестероидным противовоспалительным средствам, назначение малых доз кортикостероидов – 10 мг преднизолона. Некоторые больные эмоционально положительно реагируют на эти побочные эффекты интерферонов бета, видя в них свидетельство активного действия препарата. Тем не менее нужно объяснять пациентам, что такие явления все же надо купировать [35, 74, 78].

Сравнение нежелательных явлений интерферона бета-1a, вводимого внутримышечно, и интерферонов бета-1 и -1a, вводимых подкожно,

показало, что «гриппоподобные» эффекты у первого выражены меньше. Но при введении препарата 1 раз в неделю симптомы «интерферонового гриппа» хотя и выражены мягче, сохраняются более продолжительный период, чем при лечении бетафероном. Следует отметить, что местные реакции при лечении авонексом, как правило, отсутствуют.

Пегилированный интерферон бета-1а является типичным представителем группы интерферонов бета, доказавших свою эффективность в терапии рецидивирующе-ремиттирующего РС, но превосходящим их по ряду характеристик: пегилирование обеспечивает увеличение длительности действия, меньшую кратность введения и более удобный для пациента режим введения препарата, что снижает страх перед инъекциями и способствует повышению комплаентности терапии. Другим отличием пегилированного интерферона бета-1а является лучшая переносимость, обусловленная относительным снижением частоты реакций в месте введения и гриппоподобного синдрома (количественно гриппоподобный синдром и реакции в месте введения при однократном применении появляются с той же частотой, что и при внутримышечном введении высокодозного интерферона бета) [89, 90]. По данным исследования III фазы ADVANCE, в ходе которого изучалась эффективность и безопасность терапии пегилированным интерфероном бета-1а пациентов с РРС, было показано, что доля пациентов, прервавших терапию в течение первого года наблюдения по причине возникновения гриппоподобного синдрома, составила менее 1% [84].

Интерферон бета-1b может усиливать спастику и иногда вызывает развитие эмоционально-аффективных расстройств – депрессии, тревоги, эмоциональной лабильности. Остается неясным, насколько эти отклонения связаны с неврологическими проявлениями самой болезни, терапией интерфероном бета-1b или с комбинацией обоих факторов. В нескольких исследованиях показано, что частота и тяжесть депрессии достоверно не отличается в группах, получающих бетаферон и плацебо. Наличие выраженных аффективных расстройств, а также наличие суицидальных мыслей является противопоказанием к назначению интерферонов бета-1b. Препарат стоит назначать с осторожностью лицам с наличием в анамнезе указаний на депрессию. Развитие депрессии на фоне применения препарата требует назначения антидепрессантов или даже перерыва в лечении, а при значительной депрессии – наблюдения психиатра. Усиление спастичности обычно отмечается у тех пациентов, у которых она была достаточно выраженной до начала терапии. При нарастании мышечного тонуса следует увеличить дозу миорелаксантов. Обычно повышение мышечного тонуса не очень значительно и не требует отмены препарата.

Другими нежелательными явлениями интерферонов бета могут быть лейко- и лимфопения, повышение уровней печеночных ферментов, артериальная гипертензия. Изменения лабораторных показателей обычно незначительны и обратимы. Однако каждые 3 месяца необходимо проводить клинические и биохимические анализы крови. В случае выраженных изменений возможно временное снижение дозы или отмена препарата (в случае

повышения уровня печеночных ферментов в 5 раз) до нормализации лабораторных показателей.

Интерферон бета-1b ухудшает течение псориаза. При лечении им также описано возникновение миастении, гипер- и гипотиреоза (в связи с чем рекомендуется периодическое исследование функции щитовидной железы), аутоиммунного гепатита, ревматоидного артрита (т.е. других аутоиммунных заболеваний), хотя причинно-следственная связь с применением препарата не доказана [4, 8, 9, 26, 31, 35, 54, 55, 74].

Противопоказаниями к применению интерферонов бета являются: беременность и лактация, повышенная чувствительность к рекомбинантному интерферону бета или другим компонентам препарата, выраженная депрессия и/или суицидальные попытки в прошлом, декомпенсированная патология печени, неконтролируемые эпилептические припадки.

Некоторые данные свидетельствуют и о положительном терапевтическом эффекте интерферона альфа – *роферона*. Препарат применяют в дозе 9 млн МЕ, внутримышечно, через день. Роферон не имеет серьезных побочных эффектов – отмечаются лишь невысокая лихорадка, недомогание, утомляемость. Действие роферона, вероятно, также основано на угнетении выработки провоспалительных цитокинов. Сообщается и об эффективности отечественного интерферона альфа – *виферона*. Показано, что *альферон N* (интерферон альфа-N3) оказывает положительное действие на динамику очагов РС по данным МРТ. Следует заметить, что все исследования по применению интерферонов альфа при РС проводились в течение недлительного периода на небольшом числе больных и нуждаются в подтверждении с проведением исследований по современным стандартам.

8.2. Глатирамера ацетат

Другим препаратом превентивной терапии, отличающимся по механизму своего действия от интерферонов бета, является копаксон (глатирамера ацетат, кополимер-1) («Тева», Израиль). Более 30 лет назад для моделирования экспериментального аллергического энцефаломиелита в качестве потенциальных энцефалитогенов были синтезированы 11 различных сополимеров. Сополимерами называют разновидность полимеров, цепочки молекул которых состоят из 2 или более различных структурных звеньев. В данном случае сополимеры состояли из аминокислот, входящих в состав основного белка миелина. Оказалось, что ни один из них не вызывал развития заболевания, а некоторые, напротив, обладали свойствами его предупреждать и уменьшать проявления заболевания. Наиболее эффективным был первый синтезированный сополимер, состоящий из глутамина, лизина, аланина и тирозина (по первым буквам этих аминокислот образовано одно из названий препарата – **глат**ирамера ацетат). На периферии копаксон действует на самое начальное звено патогенеза РС, образуя с ГКГ II класса более прочную связь, чем основной белок мие-

лина и, вероятно, другие аутоантигены, вытесняя их из тримолекулярного комплекса и являясь как бы ложной мишенью для активированных аутоагрессивных Т-лимфоцитов (см. гл. 1). Таким образом, копаксон является единственным на сегодняшний день средством антигенспецифической терапии РС. Взаимодействие Т-лимфоцитов с копаксоном ведет к пролиферации копаксонспецифичных Т-лимфоцитов, способных проникать через ГЭБ. Постоянное введение препарата вызывает сдвиг фенотипа копаксонспецифичных клеток к Th2-типу. При встрече с аутоантигенами ЦНС копаксонспецифичные Th2-клетки реактивируются и выделяют противовоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО-бета и др. Этот механизм обеспечивает противовоспалительный эффект препарата. Действие копаксона начинается примерно после 6 мес. его применения. Это время необходимо для накопления в ЦНС достаточного пула Th2-клеток. Механизм пролиферации Th2-лимфоцитов, вызванной копаксоном, неизвестен. Так как препарат вводится подкожно, то, возможно, дендритные клетки Лангерганса кожи играют роль местных антигенпредставляющих клеток. Кроме того, копаксон участвует в апоптозе активированных Th1-лимфоцитов, вызывая их анергию.

Положительное влияние копаксона в стандартной дозе 20 мг/сут. на течение ремиттирующего РС доказано в нескольких клинических исследованиях, которые продемонстрировали достоверное и значительное снижение частоты обострений при РРС на 33–76%. Исследование, проведенное в США, показало, что препарат не только делает более редкими обострения заболевания, но и замедляет нарастание инвалидизации – через 2 года лечения ухудшение на 1,5 балла по EDSS наблюдалось в 2 раза чаще у больных из группы плацебо.

Европейско-канадское исследование продемонстрировало, что уже к концу первого года применения препарат с высокой степенью достоверности сокращает частоту обострений на 33%, а эффективность препарата со временем нарастает. Противовоспалительная эффективность копаксона в этом исследовании была подтверждена и нейровизуализационными данными – за 9 мес. применения копаксона число контрастируемых очагов на МРТ снизилось на 29%. Более медленный по сравнениию с интерферонами бета эффект копаксона на МРТ-характеристики объясняется упомянутой выше необходимостью накопления достаточно пула Th2-клеток [4, 6, 8, 9, 51].

Специфические иммунные изменения, вызванные копаксоном, а следовательно, и его клиническая эффективность остаются постоянными на протяжении всего времени лечения. Это подтверждено данными длительного непрерывного (в течение 12 лет) проспективного исследования влияния иммуномодулирующей терапии на течение ремиттирующего РС. Частота обострений достоверно снизилась уже через 1 год применения препарата и продолжала снижаться в течение всего времени исследования. К 12-му году она снизилась с 1,52 до 0,22. Таким образом, риск возникновения обострений составил 1 обострение за 5 лет. Средний балл инвалидизации за 12 лет наблюдения за пациентами вырос только на 0,9, тогда как доля больных со стабильной или уменьшившейся инвалидизацией была весьма значительной (65%). Следует подчеркнуть, что средняя длительность РС до начала лечения была 7 лет и к концу исследования она составляла уже 19 лет. При естественном течении заболевания к этому сроку больные обычно бывают инвалидизированы значительно больше. За время этого длительного исследования из 155 пациентов, участвовавших в нем, 47 выбыли по разным причинам (в том числе 10% в связи с нежелательными явлениями). В последующем состояние этих выбывших из исследования пациентов было проанализировано. Оказалось, что за 12 лет инвалидизация выросла у 38% пациентов, продолжавших лечение, и у 72% выбывших. Только 9% больных, продолжающих применение препарата, достигли инвалидизации в 6 баллов, тогда как среди выбывших количество тяжело инвалидизированных пациентов достигло 50% [28, 42–44, 47].

В исследовании PreCIS (early glatiramer acetate treatment in delaying conversion to clinically definite MS in subjects PREsenting with Clinically Isolated Syndrome – раннее назначение глатирамера ацетата для замедления развития достоверного РС у пациентов с клинически изолированным синдромом) с участием около 500 больных с КИС показано, что начало применения копаксона на данной стадии заболевания привело к уменьшению риска развития достоверного РС на 44%, время до постановки этого диагноза увеличилось более чем в 2 раза (по сравнению с группой, получавшей после КИС плацебо). На этом основании планируется включение КИС в показания для назначения и копаксона [14].

Исследование GALA показало, что применение копаксона в дозе 40 мг/сут. 3 раза в неделю оказывает тот же эффект на снижение частоты обострений по сравнению с плацебо (на 34,0%), а также на снижение числа контрастируемых очагов на МРТ в Т1-режиме (44,8%) и уменьшение числа новых и увеличивающихся очагов в Т2-режиме (34,7%), как и введение препарата по 20 мг ежедневно. В настоящее время копаксон 40 зарегистрирован и разрешен к применению и в России.

Как уже отмечалось, нейродегенеративные процессы в ЦНС при РС клинически проявляются появлением и нарастанием необратимых неврологических расстройств, обусловленных аксональной дегенерацией. Этот процесс находит свое отражение в формировании постоянных гипоинтенсивных в Т1-режиме очагов на МРТ – «черных дыр» – и развитии атрофии мозга. «Черные дыры» являются конечной стадией эволюции очагов РС со значительной демиелинизацией, потерей аксонов и реактивным глиозом. Клинические данные показывают, что применение копаксона замедляет развитие атрофии мозга и на 50% снижает число очагов, перешедших в стабильные «черные дыры» [75, 77].

Есть все основания полагать, что применение копаксона в какой-то степени восстанавливает равновесие между «повреждающей» и «защитной» фазами воспаления и таким образом оказывает нейропротективное действие [15].

Исследования *in vitro* показали, что копаксонспецифичные Т2-клетки выделяют несколько нейротрофических субстанций – фактор роста нервов (ФРН), нейротрофин-3 (НТ-3) – и в 3 раза больше мозгового нейротрофического фактора (МНТФ), чем другие линии Т-клеток [79].

В экспериментальных работах на животных показано, что иммунизация копаксонспецифичными Th2-лимфоцитами замедляет вторичную нейрональную дегенерацию сетчатки после травматического повреждения зрительного нерва. Кроме того, копаксонспецифичные Th2-клетки защищают нейроны сетчатки от цитотоксического действия глутамата [23, 65].

Применение копаксона при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите, вызванном миелинолигодендроцитарным гликопротеином (одним из основных аутоантигенов ЦНС), показало, что препарат вызывает клиническое улучшение, что сопровождается уменьшением очагов воспаления, снижением на 85% потери аксонов и на 63% – нейронов.

Нейропротективное действие копаксона в клинических исследованиях подтверждено данными МР-спектроскопии. В нормальном протонном спектре мозговой ткани доминирует сигнал от NAA – аминокислоты, локализованной в телах нейронов и аксонах. Как было отмечено выше, при РС его количество снижается не только в очагах, но, что особенно важно, в нормально выглядящем белом веществе. Уже на ранних стадиях РС количество NAA снижено более чем на 20% по сравнению с таковым у здоровых людей. Показано, что соотношение между NAA и креатином через 1 год лечения копаксоном больных с ремиттирующим РС в очагах демиелинизации достоверно увеличилось на 10,7%, тогда как в контрольной группе, напротив, снизилось на 8,6%. В нормально выглядящем белом веществе это соотношение возросло на 7,1%, а у нелеченых пациентов уменьшилось на 8,9%. Эта тенденция сохранялась и на протяжении последующих 4 лет. По данным МР-спектроскопии, применение копаксона не только приводит к увеличению содержания NAA, но и к снижению уровня миоинозитола. Известно, что воспалительные процессы и глиальная пролиферация сопровождаются его повышением. Снижение же уровня миоинозитола свидетельствует об уменьшении пролиферации глии, что сохраняет аксоны и нейроны. Нейропротективное действие копаксона подтверждено в упомянутом выше многолетнем исследовании и нашло свое отражение в значительном замедлении нарастания инвалидизации.

Действие копаксона осуществляется непосредственно в ЦНС. Копаксонспецифичные Th2-клетки, проникая в мозг и реактивируясь там при встрече с аутоантигенами, выделяют противовоспалительные и нейротрофические факторы, осуществляя двойное действие – подавление воспалительного процесса и нейропротекцию (рис. 17) [15, 18, 34].

Как уже отмечалось (см. гл. 1), немаловажное место в патогенезе РС занимают процессы перекисного окисления липидов, что ведет к накоплению свободных радикалов. Мощным эндогенным ингибитором свободных радикалов является мочевая кислота. В крови больных РС уровень ее снижается, коррелируя с активностью процесса. При лечении копаксоном

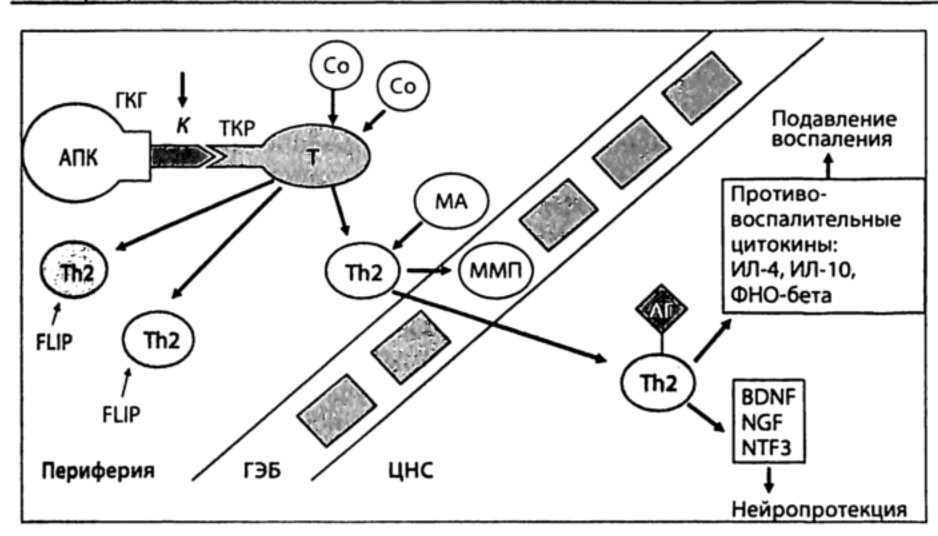


Рис. 17. Механизм действия копаксона.
Копаксон (К), обладая структурой, сходной с аутоантигенами миелина, как бы «замещает» их в тримолекулярном комплексе; ежедневное введение его приводит к сдвигу фенотипа Т-клеток в сторону Th2-лимфоцитов; их клональной экспансии способствуют молекулы костимуляции (Со) и наличие антиапоптотического белка FLIP; с помощью молекул адгезии (МА) Th2-лимфоциты прикрепляются к эндотелию сосудов ГЭБ, выделяют матриксные металлопротеазы (ММП), разрушающие ГЭБ, и проникают в ЦНС. Там при «встрече» с аутоантигенами миелина Th2-лимфоциты выделяют противовоспалительные цитокины: интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), фактор некроза опухоли бета (ФНО-бета) и др. Кроме того, выделяются и нейротрофические факторы – мозговой нейротрофический фактор (BDNF – brain derived neurotrophic factor), фактор роста нервов (NGF – nervous growth factor), нейротрофин-3 (NTF3 – neurotrophin 3), обладающие нейропротективными свойствами.

уровень мочевой кислоты достоверно возрастает, что также может быть одним из направлений действия препарата. Механизм повышения уровня мочевой кислоты под действием копаксона неясен. Одним из возможных объяснений этого факта может быть то, что препарат служит ложной мишенью для оксидантного повреждения: он поставляет тирозин как нитратную субстанцию для пероксинитрита с образованием нитротирозина. Таким образом, для нейтрализации пероксинитрита требуется меньше мочевой кислоты, что и приводит к увеличению ее содержания в крови.

При лечении копаксоном через 12–15 мес. у части больных отмечается увеличение регионарных лимфоузлов. Данный факт свидетельствует о том, что копаксон может вызывать клинические проявления иммунной активации, сходные с таковыми при инфекционных заболеваниях. У тех же больных отмечается меньшее количество обострений и меньшая степень нарастания инвалидизации.

Нежелательные эффекты копаксона

Так как копаксон не обладает широкими иммуносупрессорными свойствами, он вызывает незначительное число побочных реакций. Иногда отмечаются местные кожные реакции в виде покраснения и уплотнения в месте инъекций. Описывается и липоатрофия в местах введения препарата (по некоторым данным, она возникает достаточно часто – до 45% случаев). Подобный побочный эффект отмечается, в основном, у женщин. Липоатрофии чаще развиваются на бедрах и руках, чем на животе. Вероятность появления липоатрофий еще раз подчеркивает необходимость строгого соблюдения смены мест введения препарата. Около 10% больных отмечают системные постинъекционные реакции в виде общей гиперемии, обусловленной вазодилатацией, чувства стягивания или преходящих болей в грудной клетке (при этом изменений на ЭКГ не регистрируется), одышки, сердцебиения, потливости, чувства тревоги. Они продолжаются от 30 с до 15 мин (редко – до 1 ч) и проходят самостоятельно, не требуя медикаментозной коррекции. В среднем подобные системные реакции отмечаются в 1 случае на 840 ежедневных инъекций. Эти симптомы соответствуют критериям панических атак; механизм развития этих побочных явлений неизвестен. Так как подобные системные реакции проходят самостоятельно и не имеют клинических последствий, их возникновение не является причиной для прекращения лечения копаксоном.

Более серьезные нежелательные явления очень редки. В единичных случаях возможно возникновение анафилактоидных реакций, заключающихся в развитии отека Квинке и/или коллаптоидного состояния. Они могут возникнуть даже спустя какое-то время после начала лечения. Анафилактоидные реакции могут быть связаны с применением любого чужеродного белка. Не исключено, что копаксон, являясь белковым препаратом, может приводить к их возникновению. В таких случаях подобные реакции связаны с усилением специфической активации гуморальной иммунной реактивности к копаксону. При продолжении лечения подобные реакции, как правило, не повторяются. Недавно было предположено, что применение копаксона может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. На фоне его применения описаны случаи развития миастении, тиреоидита и аутоиммунного гепатита. Предположительно, при определенной генетической предрасположенности цитокины, вырабатываемые Th2-лимфоцитами, могут увеличивать продукцию аутоантител. Кроме того, при применении копаксона в качестве растворителя используется маннитол, который, как было недавно определено, является иммуноактивным гаптеном, что также может играть определенную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Следует отметить, что длительное лечение интерферонами бета также при наличии генетической предрасположенности может вызывать развитие аутоиммунных заболеваний [4, 8, 9, 35, 54].

Мы имеем собственный опыт применения копаксона у больных с ремиттирующим течением РС (работа проводилась совместно с Московским городским центром РС). Под наблюдением находились 150 больных с ремиттирующим РС, непрерывно в течение 2 лет получавших копаксон. Среди пациентов было 108 женщин и 42 мужчины в возрасте от 16 до 56 лет, со средней длительностью заболевания 5,2±0,45 года. Степень инвалидизации пациентов при включении их в группу составляла, в среднем, 2,58 балла по EDSS. Средняя частота обострений за 1 год до начала лечения на 1 больного была равной 1,27.

Двухлетнее применение копаксона привело к достоверному (p=0,0001) снижению частоты обострений на 73,3%. Степень инвалидизации больных достоверно не изменилась, что свидетельствовало о стабилизации процесса.

Более чем у половины больных в течение 2 лет не отмечалось ни одного обострения. При этом степень инвалидизации по шкале EDSS до лечения в этой группе составляла 2,48, а через 2 года лечения 2,21 (p=0,002), т.е. отсутствие обострений было обусловлено не переходом заболевания во вторично-прогредиентную форму с нарастанием симптоматики, а являлось истинным эффектом действия препарата, что привело как к снижению активности заболевания, так и к стабилизации процесса.

Местные кожные реакции отмечались у 15 больных (10%). Они, как правило, были преходящими и наблюдались лишь в начале терапии. Еще более редкие системные постинъекционные реакции, отмеченные лишь у 3 пациентов (2%), протекали по типу панических атак и не требовали перерыва в лечении или отмены препарата. У одной больной однократно было отмечено развитие отека Квинке. Подобная реакция возникла после длительного периода терапии. В этом случае копаксон был отменен на несколько дней, в течение которых пациентка принимала антигистаминные препараты. Возобновление инъекций копаксона не привело к повторению подобной реакции. Случаев развития коллаптоидной реакции среди наших пациентов не было. Ни в одном случае больные не отказались от применения копаксона в связи с местными или общими побочными реакциями [10].

В исследовании GLACIER показано, что применение копаксона 40 приводит к практически двукратному снижению частоты возникновения как общих, так и местных нежелательных явлений.

Копаксон рекомендуют назначать больным с инвалидизацией от 0 до 5,0 балла по шкале EDSS.

Тимексон – российский препарат глатирамера ацетата, полностью разработанный и произведенный на территории РФ. Тимексон одобрен к медицинскому применению Минздравом России в 2016 г., по своему составу и дозировкам идентичен оригинальному препарату копаксон-тева. Эквивалентность его физико-химических и биологических свойств таковым оригинального препарата была показана в сравнительных доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

С целью доказательства не меньшей эффективности препаратов тимексон и копаксон-тева было проведено международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное исследование III фазы с использованием активного препарата сравнения и плацебо у пациентов с РРС.

В исследование было включено 158 пациентов с достоверным диагнозом РРС и сопоставимыми анамнестическими данными (минимум одно обострение или минимум один выявленный очаг, накапливающий гадолиний в T1-режиме на МРТ, общий балл по шкале EDSS 0–5,5). Рандомизация в группы препаратов тимексон, копаксон-тева или плацебо проводилась в соотношении 2:2:1.

Клиническое исследование состояло из двух периодов. В течение первого основного периода пациенты получали терапию препаратом глатирамера ацетата или плацебо в двойном слепом режиме в течение 48 нед. Во втором периоде исследования пациенты всех трех групп были переведены на терапию исследуемым препаратом тимексон в открытом режиме.

Согласно результатам исследования, оценка динамики CUA и отдельных ключевых показателей МРТ (CUA – combined unique active lesions, количество очагов в T1-режиме, накапливающих контраст; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; изменение объема очагов в T2-режиме; изменение объема гипоинтенсивных очагов в T1-режиме), показателей, связанных с обострениями, а также параметров безопасности продемонстрировала отсутствие различий между препаратами тимексон и копаксон-тева. Так, значение CUA в группе препарата тимексон к 48-й неделе составило 0,89; в группе препарата копаксон-тева – 1,06 (p=0,7189); в группе плацебо значение CUA было более чем в 2,5 раза выше и составило 2,71 ($p<0,05$ при сравнении как с первой, так и со второй группой). По результатам оценки количества МРТ-подтвержденных обострений на пациента в год, среднее количество обострений в группах препаратов тимексон и копаксон-тева было одинаковым и составило 0,0984±0,35, в группе плацебо значение данного показателя отличалось почти в 2 раза и составило 0,178571±0,39 (p=0,09971) [96, 97].

С целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности воспроизведенного препарата глатирамера ацетата после основных 48 недель исследования все пациенты были переведены на терапию исследуемым препаратом тимексон в течение последующего года (общий срок участия пациентов в рамках исследования составлял 96 нед.).

По динамике показателей МРТ не обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов, получавших тимексон и копаксон-тева, равно как и значимой отрицательной динамики по сравнению с первым годом терапии, что свидетельствует о стабилизации процесса и отсутствии прогрессирования процессов нейродегенерации. Аналогичные результаты были получены в отношении клинических показателей, связанных с обострениями. МРТ-подтвержденные обострения в течение всего периода исследования (96 нед.) отмечались у 11,48% пациентов в группе препарата тимексон и у 13,11% в группе копаксон-тева/BCD-063, в группе плацебо/тимексон – у 17,86% участников. Подавляющее большинство зарегистрированных в данном исследовании нежелательных явлений, расцененных исследователями как связанные с применением глатирамера ацетата, были ожидаемыми, поскольку наблюдались в проводившихся ранее клинических

исследованиях препарата копаксон-тева. Не наблюдалось статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости и степени тяжести нежелательных явлений, а также по частоте досрочного прекращения лечения по причинам безопасности. Вследствие инъекционной формы и необходимости ежедневного введения препарата наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями были местные реакции, в большинстве случаев представлявшие собой гиперемию/отек I–II степени тяжести в месте инъекции. Важно также отметить, что у пациентов, получавших копаксон-тева в первом периоде исследования, при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный не наблюдалось увеличения частоты нежелательных явлений, усиления местных реакций и ухудшения течения основного заболевания [98].

8.3. Сравнение эффективности интерферонов бета и глатирамера ацетата

Для сравнения эффективности интерферонов бета и глатирамера ацетата проведено достаточно много многоцентровых международных исследований, в которых были получены весьма разноречивые данные. В 13 исследованиях проводилось прямое сравнение 3 интерферонов бета. В 11 из них была показана их одинаковая эффективность. И только 2 – INCOMIN (INdependent COMparision of INterferons – независимое сравнение интерферонов) и EVIDENCE (EVidence for Interferon Dose-Effect: european–North american Comparative Efficacy – доказательство дозозависимого эффекта интерферона: европейско-североамериканское сравнение эффективности) – продемонстрировали преимущество бетаферона и ребифа по сравнению с авонексом. Однако группы сравнения в них были несопоставимыми по длительности заболевания, исходному баллу EDSS и частоте обострений до начала исследований, а сами исследования были весьма непродолжительными. На основании более поздних работ вновь сделаны выводы о сравнимой эффективности, безопасности и переносимости всех интерферонов бета. Так например, исследование QUASIMS (QUality ASsessment In Multiple Sclerosis therapy – качественная оценка терапии рассеянного склероза) по сравнению эффективности всех интерферонов бета через 1 и 2 года их применения не выявило преимущества какого-либо из них ни по степени изменения инвалидизации, ни по частоте обострений. Однако вновь было подтверждено, что лучшие результаты достигаются при раннем начале терапии. Кроме того, исследование показало неэффективность перехода с одного интерферона бета на другой при недостаточном терапевтическом результате. В таких случаях рекомендуют переход на копаксон, иммуносупрессоры или применение комбинированной терапии. В нескольких исследованиях было показано преимущество копаксона в сранении с интерферонами бета, но все они были открытыми и нерандомизированными [22, 27, 49].

В двухлетнем исследовании REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease – ребиф в сравнении с глатирамера ацетатом при ремиттирующем РС) первичным критерием оценки являлось влияние ребифа и копаксона на время до наступления обострения. В каждую группу входили более 350 пациентов. Достоверных различий и даже тенденции к таковым не было обнаружено. Вторичные критерии оценки – нейровизуализационные данные – также не показали различий, за исключением того, что контрастируемых очагов было больше в группе, получающей копаксон, возможно, из-за различий в механизмах действия 2 препаратов. Однако на клиническую эффективность препаратов это не влияло, так как частота обострений в обеих группах была одинаковой.

Исследование BECOME (BEtaseron vs COpaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints – сравнение влияния бетасерона и копаксона на МРТ-характеристики при использовании тройной дозы гадолиния и напряжения магнитного поля в 3 Тл) было первым, в котором сравнивался эффект бетаферона и копаксона на нейровизуализационные характеристики. 75 больным в течение 2 лет ежемесячно проводили МРТ-исследование с введением тройной дозы контраста и 40-минутной экспозицией. Исследование проводили на томографе мощностью 3 Тл. У большинства пациентов (77–83%) активность процесса, определяемая по МРТ, сохранялась примерно в одинаковой степени. Влияние обоих препаратов на клинические характеристики заболевания также было одинаковым.

Целью проведения исследования BEYOND (Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose – влияние новой дозы бетаферона/бетасерона на его эффективность) было доказать преимущество применения бетаферона в дозе 500 мкг по сравнению со стандартной дозой 250 мкг и копаксоном. Предпосылкой к этому послужили результаты исследования OPTIMS (Optimization Treatment In MS – оптимизация лечения РС), показавшие большую эффективность бетаферона в дозе 350 мкг, что дало основание считать его дозозависимым. Однако результаты BEYOND не выявили разницы ни по частоте обострений, ни по изменению степени инвалидизации во всех 3 группах пациентов. 2 дозировки бетаферона достоверно не различались по развитию нежелательных явлений: гриппоподобный синдром, реакции в местах инъекций и повышение трансаминаз несколько чаще отмечались при применении более высокой дозы бетаферона. Местные реакции при использовании 250 мкг бетаферона отмечались в 40% случаев, а при использовании копаксона – несколько чаще (в 50%). Следует отметить, что общий объем контрастируемых очагов в T1-режиме и объем очагов в T2-режиме были больше в группе пациентов, получающих копаксон. Не исключено, что это обусловлено разным воздействием препаратов на ГЭБ. Высказывается также мнение о том, что разница в МРТ-параметрах слишком мала для оказания влияния на клинические характеристики РС [33].

Удивительным оказался тот факт, что во всех исследованиях, проведенных в последние годы, получено значительно более выраженное снижение частоты обострений (более чем в 2 раза) по сравнению с ранними пилотными исследованиями иммуномодулирующих препаратов. Вероятно, это связано с отбором пациентов для этих исследований на более ранней стадии заболевания в связи с улучшением диагностики РС.

Таким образом, на сегодняшний день следует признать, что все 4 препарата первого ряда одинаково эффективны в отношении их влияния на частоту обострений и замедление инвалидизации. Данные приведенных многоцентровых международных исследований подтверждаются и отечественным опытом, показавшим высокую и сходную эффективность как интерферонов бета, так и копаксона при их длительном применении. Следует еще раз подчеркнуть, что интерфероны бета и копаксон хотя и обладают сходной терапевтической эффективностью, но механизмы и «точки приложения» их действия различны. Интерфероны бета осуществляют свое действие на периферии, снижая экспрессию главного комплекса гистосовместимости, подавляя молекулы костимуляции и усиливая апоптоз аутореактивных Т-клеток. На уровне ГЭБ интерфероны бета снижают экспрессию молекул адгезии, ингибируют матриксные металлопротеазы, что препятствует проникновению Th1-лимфоцитов в ЦНС. Глатирамера ацетат на периферии конкурирует с ОБМ за связывание с главным комплексом гистосовместимости и вызывает сдвиг в сторону Th2-лимфоцитов. На уровне ГЭБ копаксон не действует, а в ЦНС копаксонспецифичные Th2-лимфоциты выделяют противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы (рис. 18).

К сожалению, влияние этих иммуномодуляторов на прогрессирование заболевания менее заметно, что еще раз подчеркивает необходимость раннего начала терапии, когда воспалительные изменения в ЦНС наиболее выражены [2, 49].

Клинических критериев, позволяющих предсказать, будет ли тот или иной препарат эффективен у каждого конкретного больного,

	Интерфероны бета	Копаксон
Периферия	- Снижение экспрессии ГКГ-II - Подавление молекул костимуляции - Усиление апоптоза аутореактивных Т-клеток	- Конкуренция с ОБМ за связывание с ГКГ-II - Сдвиг в сторону копаксонспецифичных Th2-клеток
ГЭБ	- Снижение экспрессии МА - Ингибирование ММП - Препятствие прохождению Т-клеток в ЦНС	
ЦНС		Выделение копаксонспецифичными Th2- клетками противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов (нейропротекция)

Рис. 18. Различия в механизмах действия интерферонов бета и копаксона.

не существует. Делаются попытки предсказать будущую эффективность интерферонов бета, опираясь на различные лабораторные показатели. Интерфероны прямо или косвенно действуют на многие белки, пептиды и энзимы. Создается впечатление, что наиболее специфичным маркером эффективности интерферонов бета является белок MxA – ингибитор репликации вирусов, уровень которого при лечении повышается у пациентов, хорошо отвечающих на лечение [9, 29]. Так как большинство пациентов с РС составляют женщины детородного возраста, важно отметить, что как глатирамера ацетат, так и интерфероны бета можно применять вплоть до наступления беременности.

8.4. Влияние антител на эффективность интерферонов бета и глатирамера ацетата и переход на другой препарат

По данным некоторых авторов, недостаточную эффективность иммуномодуляторов можно предсказать, если в начале лечения определяются «черные дыры» и на 1-м году лечения интерферонами бета выявляются нейтрализующие антитела (НАТ). Их образование является предиктором прогрессирования заболевания в следующие 5 лет, а риск развития обострений увеличивается на 50%. Кроме того, полагают, что мужчины хуже реагируют на иммуномодулирующую терапию – на ее фоне стабилизация состояния у женщин наблюдается в 4 раза чаще. Факторами, могущими оказывать влияние на результаты лечения, являются генетические особенности отдельных пациентов – в фармакогенетическом исследовании BEST-PGx изучается профиль экспрессии РНК для предсказания эффективности лечения интерферонами бета на ранней стадии РС. Целью его является демонстрация разницы профиля экспрессии генов у больных, по-разному отвечающих на лечение бетафероном, имеющих побочные эффекты, заставляющие пациентов отказаться от применяемой терапии, демонстрирующих образование НАТ, блокирующих биологическую активность препарата.

При лечении интерферонами бета НАТ появляются через 6–18 мес. после начала терапии. У части пациентов через 2–3 года количество их начинает снижаться, но если НАТ сохраняются в течение 12 мес., большинство пациентов остаются серопозитивными на многие годы. Исследование, проведенное в Голландии, показало, что 79 пациентов, у которых появились НАТ, оставались серопозитивными в течение 5 лет после прекращения лечения. Не выявлено корреляции между титрами НАТ во время прекращения лечения и временем их исчезновения, хотя выявлена тенденция к более быстрому исчезновению НАТ, определяющихся в низких титрах. Одним из методов, способных уменьшить образование НАТ, является ежемесячное введение 1 г метилпреднизолона.

Наличие НАТ снижает, а в высоких титрах вообще нивелирует биологическую активность интерферонов *in vivo*. Влияние интерферонов бета на клетки-мишени осуществляется связыванием их с рецепторами на клеточной поверхности. Это приводит к активации тирозинкиназы, что запускает каскад фосфорилирования белков. Конечной фазой его является активация факторов транскрипции, которые проникают в ядро клетки и инициируют транскрипцию генов, кодирующих большое число белков. Некоторые из этих белков приводят к изменению функции клетки-мишени, обеспечивающей антивирусный и противовоспалительный эффект интерферонов бета. НАТ препятствуют связыванию интерферонов с рецепторами клетки-мишени [11, 30, 39, 61].

Иммуногенность трех применяемых интерферонов различна: к бетаферону НАТ появляются у 28–45% больных, к ребифу – у 11–24%, к авонексу – у 2–5%. Достоверной разницы в частоте появления НАТ к бетаферону и ребифу нет, но авонекс является значительно менее иммуногенным. Иммуногенность препарата может зависеть от целого ряда факторов. Часть из них связана со структурными свойствами препаратов, включая определенную аминокислотную последовательность и гликолизирование, что отличает интерферон бета-1b от интерферонов бета-1а. Другими факторами могут быть особенности технологического процесса изготовления препарата. Так, усовершенствование этого процесса привело к заметному уменьшению иммуногенности авонекса. Технология пегилирования позволяет уменьшить иммуногенность интерферона; так, при лечении пегилированным интерфероном бета-1а (125 мкг, 96 нед.) НАТ к интерферону были обнаружены менее чем в 1% случаев [87, 90]. Высказывалось предположение о том, что разница в иммуногенности связана со способом введения препаратов. Бетаферон и ребиф вводятся подкожно, а авонекс – внутримышечно. Известно, что кожа является значительно более иммуногенным органом, чем мышцы. Однако проведенные исследования показали, что авонекс вызывает меньшее образование НАТ по сравнению с бетафероном, даже если последний вводится внутримышечно. Таким образом, способ введения интерферона не является основным фактором, определяющим иммуногенность препарата. Также ограниченным представляется и влияние дозировки: введение ребифа 1 или 2 раза в неделю внутримышечно привело к образованию НАТ в тех же количествах, что и введение его подкожно 3 раза в неделю. Однако частота введения препарата, играет определенную роль: применение ребифа подкожно по стандартной схеме – 3 раза в неделю – приводит к образованию НАТ в 42% случаев, а введение его лишь 1 раз в неделю – в 22%. НАТ к бетаферону образуются быстрее, чем к ребифу, однако через 1 год процент серопозитивных пациентов становится одинаковым. Примерно у 1/3 пациентов через несколько лет продолжения терапии НАТ исчезают, особенно если их титры были невысоки. Например, 8-летнее наблюдение за 59 пациентами, вошедшими в пилотное исследование с применением бетаферона, показало, что с течением времени серонегативными стали 22 из 24 больных. Однако у конкретного пациента невозможно предсказать, когда НАТ исчезнут и произойдет ли это вообще [17].

Некоторое время назад дискутировался вопрос о том, действительно ли НАТ влияют на эффективность лечения интерферонами бета. Приводились данные о том, что в ряде случаев при образовании НАТ эффект терапии даже

лучше, чем при их отсутствии. Очевидно, это было связано с отсутствием единой методики и способа определения НАТ [61]. К настоящему времени имеются рекомендации по применению определенной методики и подсчету НАТ. Это позволило с убедительностью показать негативное влияние НАТ. Снижение клинической эффективности обычно начинает проявляться на 2-м году применения препарата, что выражается в нарастании активности заболевания как по данным МРТ, так и по клиническим признакам. При наличии высоких титров НАТ частота обострений на 50% больше, чем при их отсутствии, число активных очагов на МРТ увеличивается в 5 раз, а общая площадь очагов возрастает на 17,6%, тогда как у пациентов без НАТ она сокращается на 8,5%. Влияние НАТ на прогрессирование РС становится заметным позже – после 4 лет терапии. Вот почему необходим контроль эффективности по клиническим и МРТ-признакам [37, 57, 59, 63, 66, 73].

В связи с тем, что все иммуномодулирующие препараты весьма дороги, а применение их должно быть длительным, предпринимаются попытки предсказать результаты долгосрочной терапии по результатам краткосрочного их применения – в течение 1 года. Оказалось, что факторами, негативно влияющими на эффективность интерферонов, являются: наличие гипоинтенсивных очагов в T1 в начале лечения, мужской пол (прогрессирование РС было значительно большим у мужчин) и наличие НАТ. Образование НАТ на 1-м году лечения является предиктором прогрессирования в следующие 5 лет, а риск развития обострений увеличивается на 50%.

Таким образом, при обнаружении НАТ в достаточно высоких титрах теоретически имеются 3 возможности: 1) продолжить терапию интерфероном бета и ждать, пока НАТ исчезнут (что возможно у 1/3 пациентов). Но это происходит только через несколько лет, в течение которых пациент будет продолжать получать дорогостоящую терапию; 2) прекратить лечение данным препаратом, подождать исчезновения НАТ и затем применить менее иммуногенный интерферон бета. Немедленный переход на другой препарат интерферонового ряда неэффективен в связи с перекрестной реактивностью; 3) перейти на копаксон или какой-либо иммуносупрессор. Опыт подобного перехода уже имеется. 85 больных, получавших в течение 2 лет авонекс, затем были переведены на копаксон в связи с отсутствием эффективности или непереносимыми побочными эффектами. Через 2 года лечения копаксоном среднегодовая частота обострений снизилась с 1,13 до 0,53, а средний балл инвалидизации – с 3,49 до 3,26. В большей степени частота обострений снизилась у тех пациентов, кто был переведен в связи с неэффективностью ($p=0,0001$). Безопасность и хорошая переносимость лечения при переходе с интерферонов бета на копаксон подтверждена в исследовании с участием 805 больных, получающих копаксон, из которых 247 пациентов ранее лечились бетафероном: частота обострений при переходе на копаксон снижалась более чем на 70% – так же, как и у пациентов, не получавших ранее никакой иммуномодулирующей терапии [80, 81].

К настоящему времени EFNS (Европейской федерацией неврологических обществ) разработаны рекомендации для определения антител

к интерферонам и использования его в клинической практике. Они сводятся к тому, что определение НАТ необходимо проводить через 12 и 24 мес. лечения интерферонами (уровень рекомендаций А). Если за этот период НАТ не будут обнаружены, дальнейшее их определение можно не проводить (уровень рекомендаций В). Пациентам с НАТ следует повторить обследование через 3–6 мес. и в случае повторного их обнаружения прекратить терапию интерферонами бета (уровень рекомендаций А) [67].

Копаксон также иммуногенен. Он действует как на Т-клеточный ответ, так и на гуморальную составляющую иммунитета, приводя к выработке В-лимфоцитами антител, которые являются иммуноглобулинами G 1-го и 2-го классов с постоянным соотношением между ними. На модели экспериментального аллергического энцефаломиелита показано, что АТ, образующиеся при введении копаксона, не влияют ни на связывание с ГКГ, ни на образование копаксонспецифичных Th2-лимфоцитов, ни на секрецию противовоспалительных цитокинов. Таким образом, они не являются нейтрализующими и не снижают терапевтический эффект препарата. Это объясняется тем, что АТ, направленные против антигенов с биологической активностью, не связанной с иммунной системой, как это имеет место при применении интерферонов, нейтрализуют эту активность. Копаксон же непосредственно взаимодействует с элементами иммунного ответа – антигенпредставляющими клетками и Т-лимфоцитами. АТ к копаксону образуются достаточно быстро – через 1 мес., достигая своего пика через 3 мес. и возрастая при этом в 8–20 раз. Их количество начинает снижаться через 6 мес., но, хотя и в низких титрах, антитела продолжают выявляться по крайней мере 2 года. АТ к копаксону усиливают презентацию антигена антигенпредставляющими клетками, что приводит к усилению активности копаксонспецифичных Th2-лимфоцитов. Обобщенные результаты 3 клинических исследований показали, что у всех 130 пациентов, леченых копаксоном, образовались АТ к нему. Не было выявлено корреляции их уровня с побочными эффектами копаксона и с его положительным воздействием на динамику инвалидизации пациентов. Более того, у пациентов, не имевших обострений, отмечался более высокий титр копаксонреактивных АТ. В эксперименте на животных показано, что АТ к копаксону усиливают ремиелинизацию в спинальных хронических очагах демиелинизации путем перекрестной реактивности с олигодендроцитами. Ремиелинизация в таких очагах происходит в 2,5 раза активнее, что равносильно восстановлению от 7000 до 21 000 миелинизированных участков между перехватами Ранвье. Таким образом, по мнению большинства исследователей, как экспериментальные, так и клинические данные свидетельствуют о том, что АТ к копаксону образуются в 100% случаев, не влияют на связывание его с ГКГ II класса, образование копаксонспецифичных Th2-лимфоцитов, секрецию противовоспалительных цитокинов, обеспечивают ремиелинизацию и не снижают терапевтической активности препарата. Это положение подтверждено данными 12-летнего исследования по применению копаксона, показавшими, что препарат сохраняет свою эффективность в течение долгого периода времени [69].

Определение НАТ к интерферонам бета или АТ к копаксону недоступно в повседневной практике. В связи с этим невролог должен оценивать эффективность иммуномодулирующей терапии по клиническим и нейровизуализационным параметрам спустя 1 год после ее начала. Непереносимые побочные эффекты также являются показаниями для смены класса препарата. В случае же перехода РРС в стадию вторичного прогрессирования при сохранении обострений следует назначить бетаферон или ребиф в дозе 44 мкг. Переход на другой иммуномодулятор, как уже отмечалось выше, возможен. R.Hupperts и соавт. предложили следующие рекомендации для перехода на другой иммуномодулирующий препарат: при неэффективности интерфернов бета следует пытаться перейти на другой интерферон в более высокой дозе или перейти на копаксон; при непереносимости интерферонов бета следует начать применять копаксон; и наоборот – при неэффективности или непереносимости копаксона следует перейти на интерферон бета. Алгоритм оценки эффективности иммуномодулирующей терапии и возможной смены препарата представлен на рисунке 19 [21, 26, 40, 45, 53].

При назначении препаратов превентивного ряда пациенту необходимо дать реалистические перспективы, предупредить о необходимости контрацепции. Если у женщины, получающей превентивную терапию, наступает беременность, лечение должно быть прекращено до рождения ребенка и завершения грудного вскармливания. Прерывания беременности не требуется. Имеются отдельные наблюдения, в которых описывается продолжение лечения интерферонами бета и копаксоном во время беременности. Во всех таких случаях родились здоровые дети, и наблюдение за ними до 3-летнего возраста не выявило никаких отклонений от нормы. И все же во время беременности и кормления грудью продолжать лечение подобными препаратами не следует. После же завершения периода кормления материнским молоком желательно как можно раньше начать или возобновить превентивную терапию во избежание возможного и весьма вероятного обострения.

Некоторые больные прерывают лечение, не получая ожидаемого ими уменьшения или исчезновения симптомов заболевания. Вот почему нужно объяснить пациенту, что основным действием превентивной терапии является предупреждение обострений, а не уменьшение клинических проявлений болезни. Другие пациенты прекращают лечение из-за побочных эффектов, о которых им не было сообщено заранее, или они не были обучены технике инъекций (особенно это касается интерферонов бета, спектр побочных действий которых достаточно широк).

При выборе иммуномодулирующего препарата следует исходить из того, что каждый из них обладает определенными преимуществами:

- интерферон бета-1а, вводимый внутримышечно, применяется лишь 1 раз в неделю, и такой режим применения может быть предпочтительным для ряда пациентов; кроме того, данный препарат может быть рекомендован больным с непереносимыми побочными эффектами, возникающими при применении интерферонов бета, вводимых подкожно;

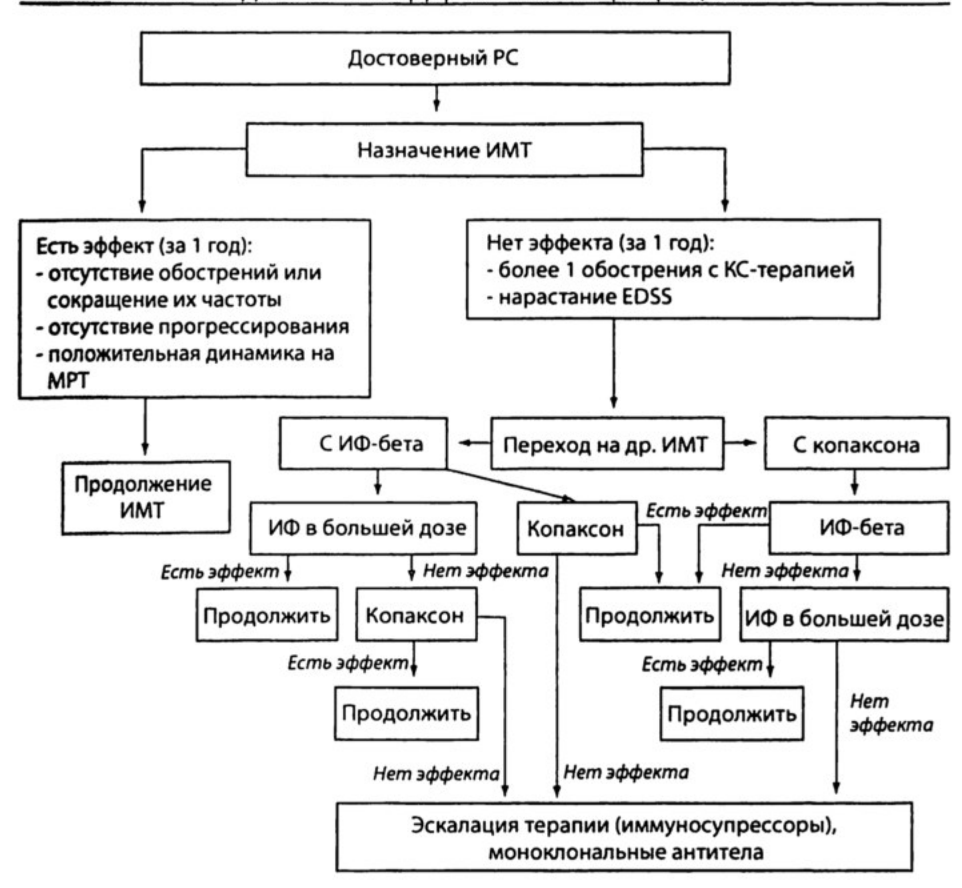


Рис. 19. Алгоритм применения иммуномодулирующей терапии (ИМТ) и смены препарата при достоверном ремиттирующем рассеянном склерозе.

- наличие 2 зарегистрированных дозировок интерферона бета-1а, вводимого подкожно, позволяет варьировать их в зависимости от состояния больного: в дозе 44 мкг препарат рекомендован для лечения пациентов при вторичном прогрессировании с обострениями;
- интерферон бета-1b доказал свою эффективность при лечении больных с достаточно высоким баллом инвалидизации, а также при ВПРС, протекающем с обострениями;
- интерферон бета-1b (ЗАО «Биокад») выпускается в виде готового раствора, не требующего предварительного растворения, а также не содержит компоненты крови, что полностью исключает риск заражения вирусами;
- копаксон обладает меньшим спектром побочных эффектов и хорошо переносится пациентами, не вызывает усугубления спастичности и развития депрессии;

- пероральные препараты – терифлуномид и текфидера – предпочтительны для пациентов, избегающих инъекций.

Все иммуномодулирующие препараты весьма дороги. Однако фармакоэкономический анализ, проведенный K. Johnson с соавт., показал, что стоимость лечения копаксоном 1 больного в течение длительного времени меньше, чем ребифом на 35%, бетафероном на 17% и авонексом на 14%.

Выпуск первого российского биоаналога интерферона бета-1b (ЗАО «Биокад») позволил сократить стоимость терапии 1 больного более чем на 30% по сравнению с другими препаратами интерферона бета-1b.

Недостатком всех этих препаратов является парентеральный способ введения и наличие достаточно широкого спектра побочных явлений.

По данным ВОЗ за 2003 г., через 1 год 45% больных перестают придерживаться режима лечения. Основными причинами этого являются неэффективность терапии и побочные эффекты препаратов. Основанием для прерывания лечения интерферонами бета были: неэффективность лечения – в 30% случаев, местные реакции – 12%, гриппоподобный синдром – 10%, депрессия – 9%, головная боль – 8%, повышение уровня печеночных ферментов – 7%, утомляемость – 6%, прочие – 18%. В последующем из этих же пациентов: вообще прекратили лечение – 39,5%, перешли на другой интерферон – 29,5%, перешли на другую иммуномодулирующую терапию – 19,2%, вернулись к тому же препарату – 11,7%.

В группе из 212 больных 70 пациентов отказались от иммуномодулирующей терапии: 60% из них прекратили применять ребиф 44 мкг, 38% – авонекс, 37% – ребиф 22 мкг, 22% – бетаферон и 13% – копаксон. В другой когорте больных, получавших интерфероны бета, 20,4% поменяли лечение. Из них 53,6% перешли на другой интерферон или копаксон в связи с непереносимостью используемого препарата, а 46,4% перешли на интерферон в более высокой дозе в связи с неэффективностью [31].

Следует заметить, что в настоящее время большинство авторов рекомендуют при неэффективности какого-либо интерферона бета или глатирамера ацетата переводить пациента сразу на препарат второго ряда. Переход же с одного из них на другой показан только при возникновении непереносимых нежелательных явлений.

8.5. Диметилфумарат (текфидера)

Диметилфумарат (текфидера) – новый пероральный препарат для лечения взрослых пациентов с РРС. Диметилфумарат (ДМФ) – диметиловый эфир фумаровой кислоты, молекулы естественного происхождения, которая играет ключевую роль в окислительно-восстановительных процессах тканевого дыхания (цикл Кребса, цикл лимонной кислоты). Механизм действия ДМФ полностью не изучен. Однако результаты исследований на моделях лабораторных животных свидетельствуют о том, что препарат оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие. Противовоспалительные эффекты

ДМФ предположительно опосредуются несколькими механизмами, включая подавление транскрипции в клетках, зависимой от ядерного фактора каппа В (NF-κB), а также угнетение экспрессии цитокинов и молекул адгезии. Цитопротективные эффекты ДМФ связаны, по крайней мере частично, с влиянием препарата на ядерный эритроид 2 p45-связанный фактор Nrf2, который участвует в ответных реакциях на оксидативный стресс и механизмах поддержания иммунного гомеостаза. В рандомизированном плацебо-контролируемом 24-недельном исследовании II фазы (NCT00168701) с участием 257 пациентов с РРС в возрасте от 18 до 55 лет ДМФ по сравнению с плацебо статистически значимо снижал число новых контрастируемых гадолинием очагов, новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях и новых гипоинтенсивных очагов на T1-взвешенных изображениях. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом двухлетнем исследовании III фазы по оценке применения ДМФ у пациентов с РРС (DEFINE) среднегодовая частота обострений через 2 года была равна 0,17 и 0,19 в группах пациентов, получавших ДМФ 2 и 3 раза в сутки, по сравнению с 0,36 в группе плацебо. Таким образом, относительное снижение риска развития обострений при применении ДМФ в двух режимах терапии было равно 53 и 48% соответственно ($p<0,001$ для сравнения каждого из режимов ДМФ с плацебо). Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием функциональных нарушений была равна 16 и 18% в группах, получавших ДМФ 2 и 3 раза в сутки, и 27% в группе плацебо; при этом было достигнуто статистически значимое снижение относительного риска прогрессирования инвалидизации на 38% в группе, получавшей ДМФ 2 раза в сутки ($p=0,005$), и на 34% в группе, получавшей ДМФ 3 раза в сутки ($p=0,01$), по сравнению с плацебо. Терапия ДМФ также приводила к статистически значимому снижению числа контрастируемых гадолинием очагов, новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, новых гипоинтенсивных очагов («черных дыр») на T1-взвешенных изображениях по сравнению с плацебо. На фоне терапии ДМФ в дозировке 240 мг 2 раза в сутки наблюдалось уменьшение развития атрофических изменений в головном мозге на 21% по сравнению с плацебо ($p=0,0449$) [29].

Высокая эффективность ДМФ подтверждена и в работах самых последних лет. Так, в результате метаанализа, в ходе которого оценивалась эффективность различных препаратов, изменяющих течение РС (ДМФ, терифлуномида, различных интерферонов частого применения, пегилированного интерферона, глатирамера ацетата, натализумаба, финголимода и алемтузумаба), в сравнении с плацебо было показано, что наилучший результат в отношении снижения риска обострений отмечен при применении ДМФ, который снижает частоту обострений по сравнению с плацебо на 50%, тогда как терифлуномид и инъекционные препараты, изменяющие течение РС, – на 31–36%. Среди препаратов второго ряда высокий и умеренный уровень доказательности продемонстрировали финголимод, снижающий относительную частоту обострений на 54%, алемтузумаб – на 71% и натализумаб – на 70%. В отношении снижения относительного риска прогрессирования

инвалидизации по сравнению с плацебо среди препаратов первого ряда высокий уровень доказательности продемонстрировал только ДМФ (35%). Среди препаратов второго ряда большей, чем ДМФ, эффективностью в этом отношении обладают только натализумаб (41%) и алемтузумаб (60%), при этом данные имеют умеренный уровень доказательности для натализумаба и низкий – для алемтузумаба [85].

На основании базы данных электронного регистра MSBase проанализировано время до наступления первого обострения на фоне применения ДМФ, финголимода, терифлуномида, интерферона и глатирамера ацетата. Показано, что риск развития обострений на фоне терапии ДМФ на 26, 28 и 34% ниже в сравнении с аналогичным показателем для интерферона, глатирамера ацетата и терифлуномида соответственно. В отношении снижения среднегодовой частоты обострений только финголимод обладает сходной с ДМФ эффективностью [93].

Высокая эффективность ДМФ была также подтверждена в ходе ретроспективного исследования, изучавшего показатели риска развития обострения у пациентов с РС на фоне терапии различными препаратами, изменяющими течение РС (ДМФ, терифлуномидом, финголимодом), с использованием базы данных Truven MarketScan. Риск развития обострения на фоне терапии ДМФ был на 30% ниже по сравнению с риском обострения на фоне терапии терифлуномидом (отношение рисков 1,302; $p<0,001$), показатели риска обострений для ДМФ и финголимода были сопоставимы (отношение рисков 0,993; $p=0,92$) [91].

С учетом преимуществ в эффективности ДМФ перед другими препаратами первого ряда, переход на ДМФ оправдан у пациентов с субоптимальным ответом на другие препараты, изменяющие течение РС, «первой линии» при отсутствии достаточных клинических и радиологических данных в пользу необходимости эскалации на препараты «второй линии» (например, пациенты с наличием одного обострения за предшествующий год без нарастания инвалидизации) [82].

Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне терапии ДМФ, включали гиперемию кожных покровов и желудочно-кишечные явления (диарею, тошноту и боль в верхней части живота), а также снижение числа лимфоцитов и повышение уровня печеночных аминотрансфераз. У 6% пациентов в клинических исследованиях на фоне применения ДМФ наблюдалась лимфопения III степени, поэтому необходимо контролировать уровень лимфоцитов каждые 3 месяца. Выраженная продолжительная лимфопения является противопоказанием к назначению этого препарата.

8.6. Терифлуномид (абаджио)

Терифлуномид снижает пролиферацию лимфоцитов путем ингибирования активности дигидрооротатдегидрогеназы, необходимой для синтеза пиримидина. В продолженных исследованиях не отмечено значимой иммуносупрессии на фоне применения препарата – число инфекций и новообразований не превышало таковое в группе плацебо. Число лейкоцитов снижается менее чем на 15% в первые 6–12 недель, а затем остается стабильным.

В трех фазах исследований TEMSO и TOWER показано, что терифлуномид в дозе 14 мг значительно снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование РРС по сравнению с плацебо, а в дозе 7 мг – снижает частоту обострений. Обе дозы препарата оказались сходными по нежелательным явлениям. Эффективность терифлуномида показана и у пациентов, ранее получавших другие препараты первого ряда.

В исследовании TOPIC, в котором принимали участие пациенты с клинически изолированным синдромом, было показано, что терифлуномид снижает вероятность перехода в достоверный РС на 39% при его применении в дозе 14 мг/сут. и на 38% при дозировке 7 мг/сут. В дальнейшем было проанализировано влияние препарата на МРТ-активность в зависимости от пола, возраста и исходных данных МРТ. МРТ проводили каждые 48 недель в течение 480 нед. Активность заболевания по данным МРТ продолжала оставаться низкой и при таком длительном применении терифлуномида.

Наиболее частыми нежелательными явлениями применения этого препарата являются истончение волос, диарея, повышение уровня аланинаминотрансферазы, головная боль и тошнота. Снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов не сопровождалось увеличением развития инфекций. Частота нежелательных явлений оказалась одинаковой при дозах 7 и 14 мг/сут. Однако, поскольку дозировка 14 мг/сут. более эффективна, именно эта доза обладает более благоприятным соотношением «риск–польза». В дозе 14 мг/сут. терифлуномид разрешен к применению и в России для лечения РРС.

В исследованиях на животных показан потенциальный риск тератогенного эффекта терифлуномида. При его применении необходима строгая контрацепция – как для женщин, так и для мужчин. Женщины должны быть проинструктированы о немедленном прекращении приема препарата при наступлении беременности и о необходимости ее прерывания.

8.7. Кому, когда и как назначать и отменять иммуномодулирующую терапию?

Наиболее важными вопросами, возникающими при решении вопроса о назначении превентивной терапии, являются следующие: кому назначать это лечение? когда его начинать или прекращать? что является показателем неэффективности такого лечения?

Безусловно, больным, достигшим 18 лет, с клинически достоверным или лабораторно подтвержденным РРС, прогрессирующим РС с обострениями или ВПРС, протекающим с экзацербациями, следует, не откладывая, начинать иммуномодулирующую терапию. Что касается назначения подоб-

ного лечения детям, то, как уже отмечалось, им разрешено применение препарата ребиф в дозе 22 мкг. Подобный опыт есть уже в России и в Украине [1, 3, 5]. Другие препараты официально пока не разрешены к применению в детском возрасте, однако уже накапливается опыт применения различных иммуномодуляторов у этой категории пациентов. Использование копаксона и бетаферона у детей показало такую же их эффективность, как и у взрослых при схожем спектре побочных явлений [60, 70].

В настоящее время большинство специалистов склоняются к тому, что превентивную терапию следует назначать и в случае КИС, подозрительном на развитие РС. В пользу этого говорят данные, свидетельствующие о том, что такое раннее назначение иммуномодуляторов увеличивает время до 2-й атаки и постановки диагноза достоверного РС. Кроме того, применение иммуномодулирующей терапии, оказывающей выраженное противовоспалительное действие, возможно, предохраняет аксоны от повреждения, которое имеется уже на стадии КИС. Имеются и противоположные мнения, основанные на том, что у части пациентов может быть доброкачественное течение РС, при котором в течение длительного времени не будет сколь-нибудь заметного неврологического дефицита. Такие больные будут вынуждены постоянно инъекционно вводить себе препараты, обладающие определенным спектром побочных явлений. Однако многие больные с так называемым доброкачественным течением болезни имеют «не видимые» ими симптомы – повышенную утомляемость, чувствительные и/или когнитивные нарушения – и не сообщают о них врачу. Это также диктует необходимость проведения терапии, предупреждающей явные обострения. Кроме того, в случаях клинически доброкачественного течения РС следует ориентироваться на данные МРТ, которые могут говорить о субклинической активности болезни. Большая площадь повреждения и множественные активные очаги на МРТ (накапливающие контраст в режиме Т1) являются предвестниками последующей клинической активности болезни и нарастания инвалидизации – в этих случаях тоже необходимо начинать превентивную терапию. Проведенные клинические исследования показывают, что если иммуномодулирующая терапия начата после первой атаки РС, ее эффективность составляет 40–60%, а при начале ее на этапе достоверного РРС эффективность снижается до 30%. При ВПРС она составляет всего 5–10% [16, 68, 72].

Наибольшие трудности возникают при решении вопроса о проведении лечения в случаях моносимптомного начала РС при наличии очагов на МРТ и олигоклональных антител в ликворе. Как известно, у половины таких больных в течение 5 лет появятся признаки достоверного РС, и для предупреждения его развития, теоретически, этих пациентов надо начинать лечить. Однако у 20% из них достоверный РС не разовьется в течение 15 лет, а у 5% пациентов никогда не наступит следующей клинической экзацербации [35].

По мнению ряда авторов, при изолированном поражении зрительного нерва можно не начинать иммуномодулирующую терапию даже при наличии других очагов демиелинизации на МРТ. Однако больному должно быть сообщено о достаточно высокой вероятности развития в будущем достоверного РС, и решение о начале превентивной терапии в значительной степени принимается при активном участии пациента. В настоящее время все больше утверждается мнение, что начинать превентивную терапию все же нужно и при моносимптомном дебюте болезни при наличии параклинических признаков ее активности. Такая точка зрения имеет теоретическое обоснование. При РС, как и при других аутоиммунных заболеваниях, аутореактивные Т-клетки со временем начинают распознавать все большее количество эпитопов на одном антигене и больше антигенов в одном и том же органе, что называется «расширением эпитопов». Ранняя иммуномодулирующая терапия может затормозить данный процесс. Кроме того, так как иммуномодуляторы не проникают через ГЭБ, более эффективно их применение на том этапе, когда патогенные Т-лимфоциты в основной массе еще находятся на периферии. Повреждение аксонов, которое в дальнейшем и определяет необратимость неврологического дефекта, происходит уже на начальной стадии заболевания, что также диктует необходимость раннего начала лечения. Необходимо помнить: при всех формах РС болезнь неуклонно прогрессирует – через 10 лет у половины пациентов с РРС заболевание переходит в стадию вторичного прогрессирования, а через 15 лет болезни каждый десятый больной может передвигаться только в кресле-коляске [35].

Эффективность раннего начала превентивной терапии подтверждена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CHAMPS (Controlled High-risk subjects Avonex Multiple sclerosis Prevention Study – исследование эффективности авонекса по предупреждению РС у лиц с высоким риском его развития), включавшем 193 пациента с первыми клиническими моноочаговыми проявлениями РС (ретробульбарный неврит, неполный поперечный миелит, мозжечковый синдром) и субклиническими очагами демиелинизации в головном мозге, выявляемыми при МРТ. Все они получали лечение авонексом. Аналогичная группа из 190 больных – плацебо. Конечными точками исследования были развитие достоверного РС и изменение данных МРТ. Трехлетнее наблюдение показало, что частота развития достоверного РС в группе пациентов, получающих авонекс, была примерно в 2 раза ниже. У этих же больных наблюдалось уменьшение объема и числа новых очагов демиелинизации в головном мозге, а также меньшее количество активных очагов, накапливающих контраст. Длительность исследования не позволяла определить, дает ли ранняя терапия эффект в отдаленном периоде. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что предупреждение повторной атаки РС (увеличение промежутка времени до 2-го обострения) и прогрессирования демиелинизации (по данным МРТ) должны привести к улучшению отдаленного прогноза. Кроме того, иммуномодулирующая терапия, начатая в первые 3 года от дебюта заболевания, оказывает большее действие на частоту обострений и прогрессирование заболевания, чем применение ее на более поздних стадиях РС.

В исследовании BENEFIT (BEtaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment – бетаферон для начала терапии при дебюте РС)

изучалась эффективность бетаферона после дебюта РС не только с моно-, но и с мультифокальной симптоматикой. Обнаружено, что риск развития достоверного РС за 2 года снижается на 50%. В группе плацебо за 2 года 85% пациентов перешли в достоверный РС, из них 51% – уже за первые 6 месяцев. На МРТ у пациентов, получавших бетаферон, выявлялось меньшее число новых активных очагов и меньший объем очагов в Т2 по сравнению с плацебо.

Исследование PreCIS, в котором после монофокального КИС назначался копаксон, также подтвердило эффективность раннего назначения иммуномодулирующей терапии.

Можно предложить следующий алгоритм диагностики и решения вопроса о назначении иммуномодулирующей терапии при КИС. При появлении неврологической симптоматики, заставляющей предполагать дебют демиелинизирующего заболевания, необходимо провести МРТ в Т2-режиме и исследование ВП. Результаты этого исследования могут быть различны.

1. Обнаружение очагов на МРТ и/или изменение ВП указывают на «рассеянность патологического процесса в пространстве». В этом случае нужно повторить обследование через 3 мес.: появление новых очагов в режиме Т2 или накопление контраста в режиме Т1 указывают на «рассеянность процесса во времени». Это подтверждает диагностику рассеянного склероза. Однако некоторые авторы считают, что без новых клинических проявлений заболевания начинать проведение иммуномодулирующей терапии нецелесообразно и следует дождаться повторной клинической экзацербации.
2. В случае, когда неврологические проявления КИС не сопровождаются изменениями параклинических данных, МРТ и исследование ВП следует повторить через 6 мес. и затем применить алгоритм дальнейшего ведения пациента, как в варианте 1 (рис. 20).

В случае достоверного РС иммуномодулирующая терапия должна быть, несомненно, назначена.

Применение иммуномодулирующей терапии должно быть непрерывным и длительным (возможно, в течение всей жизни). Следует объяснить пациенту, что такая терапия аналогична лечению любого другого хронического заболевания – диабета, гипертонической болезни и т.д. Необходимость непрерывного применения обусловлена основными механизмами действия иммуномодуляторов. Интерфероны бета должны постоянно поддерживать ГЭБ в «закрытом» состоянии, а копаксон – постоянно обеспечивать поступление копаксонспецифичных Th2-лимфоцитов в ЦНС. Как уже отмечалось, данные многолетнего применения интерферонов бета и копаксона показывают, что все эти препараты сохраняют свою эффективность в течение длительного времени, оставаясь достаточно хорошо переносимыми и не обнаруживая новых побочных эффектов.

При выборе иммуномодулирующего препарата необходимо учитывать ряд факторов. Наличие сопутствующих заболеваний печени и щитовидной железы следует принять во внимание и проводить тщательный мониторинг

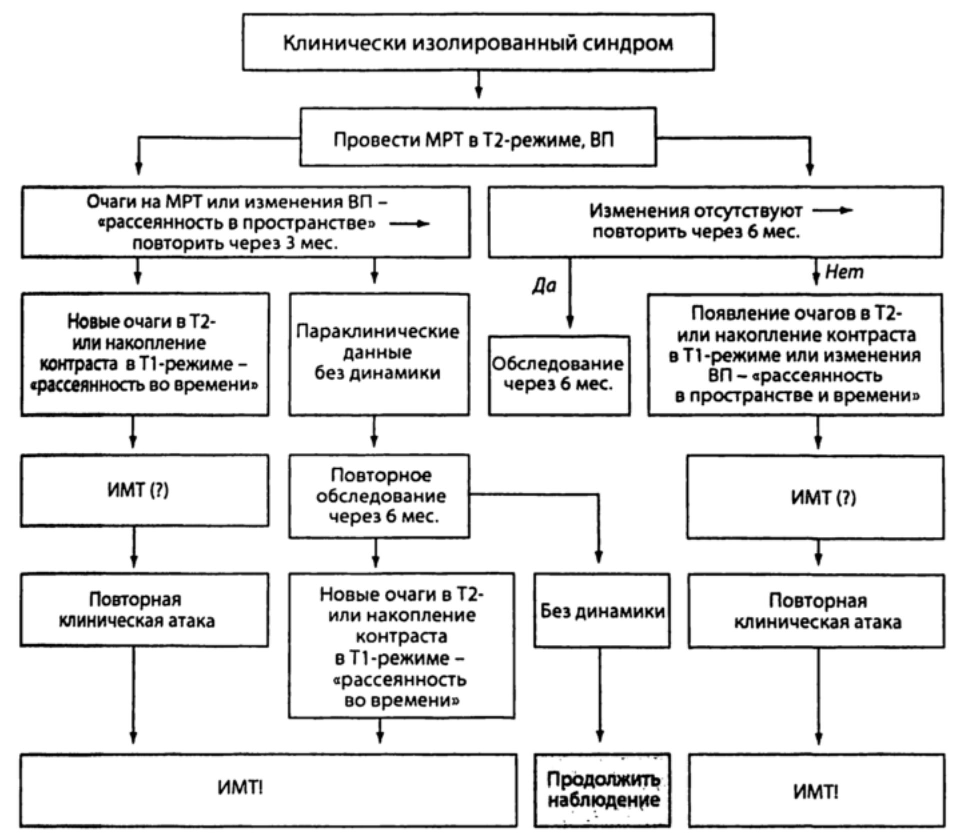


Рис. 20. Алгоритм решения вопроса о назначении иммуномодулирующей терапии (ИМТ) при клинически изолированном синдроме.

их функций при назначении интерферонов бета, хотя это не является противопоказанием для применения интерферонов. Если в анамнезе у пациента имелись мышечно-скелетные боли, интерфероны переносятся хуже. Не следует назначать интерфероны бета при выраженной депрессии. При наличии выраженной утомляемости лучше назначать копаксон. Также он более предпочтителен при планировании дальнейшего деторождения, так как интерфероны бета могут вызывать аменорею. Однако более частые инъекции копаксона вызывают больший косметический дефект, вплоть до формирования липоатрофии, что также нужно учитывать.

При решении вопроса о начале терапии даже в случае несомненных клинических показаний следует принимать во внимание не только физическое состояние пациента, но и различные психологические и социальные факторы. Необходимо помнить, что побочные эффекты препаратов могут снижать качество жизни, в связи с чем необходимо полное информирование больных обо всех аспектах такой терапии.

Контроль за лечением необходимо проводить, осматривая пациента каждые 3 месяца в первый год, а затем – раз в полгода. Нейровизуализацию для оценки эффективности терапии достаточно выполнять 1 раз в год (а в случае развития обострения или экзацербации – по показаниям).

Прекращать лечение иммуномодулирующими препаратами следует в случае беременности (и даже на этапе ее планирования) при их непереносимости или неэффективности. Неэффективностью терапии считают неуклонное прогрессирование болезни в течение 1 года ее применения или необходимость проведения 3 курсов гормональной терапии за 1 год. Различают первичную и вторичную неэффективность. Первичная неэффективность проявляется неуклонным развитием болезни с начала применения препарата. Вторичная заключается в возобновлении нарастания симптоматики после периода стабилизации. Больному нужно объяснить, что прекращение лечения в силу разных причин (медицинских, финансовых, социальных), по всей вероятности, отрицательно не повлияет на дальнейшее естественное течение заболевания (т.е. «синдрома отмены», ухудшения состояния не возникает). К сожалению, иммуномодулирующие препараты не обладают и кумулятивным действием и после окончания их применения перестают действовать – заболевание в дальнейшем течет естественным образом.

Мы проанализировали течение РРС во время применения и после отмены одного из иммуномодуляторов – копаксона – у пациентов, получавших его в течение 1 года, 2 и 3 лет. В клинике наблюдались 90 больных: 39 мужчин и 51 женщина. Возраст их варьировал от 16 до 52 лет, составляя в среднем 33,7±0,83 года. 40 больных получали копаксон в течение года, 22 пациента – в течение 2 лет, и 28 человек – 3 года и более. Длительность применения копаксона ограничивалась техническими причинами; не было ни одного случая прекращения лечения вследствие нежелательных явлений, неэффективности терапии или отказа пациентов от лечения. Через 9 и 18 мес. после окончания применения копаксона были проанализированы частота обострений и изменение балла по EDSS.

Частота обострений значительно снижается уже на 1-м году его применения (на 74,8%), не происходит нарастания инвалидизации. Через 1,5 года после отмены препарата у больных, получавших копаксон, в течение 1 года, 2 и 3 лет достоверного изменения частоты обострений не произошло.

При сравнении динамики состояния больных отдельно по группам в зависимости от длительности применения препарата было выявлено, что у пациентов, получавших копаксон 1 год, через 18 мес. после его отмены балл EDSS достоверно увеличился с 2,06±0,11 до 2,39±0,16 ($p<0,001$). Инвалидизация у больных, лечившихся в течение 2 лет, также возросла: с 2,56±0,17 до 2,66±0,21 ($p=0,029$). В то же время состояние пациентов, получавших копаксон в течение 3 лет через полтора года после его отмены осталось практически неизменным (балл по EDSS 2,68±0,24 по сравнению с исходным 2,55±0,25; $p=0,244$).

Таким образом, прекращение лечения копаксоном не приводит к резкому нарастанию активности заболевания в виде учащения обострений. Однако достоверное увеличение инвалидизации через 1,5 года после непродолжительного курса лечения позволяет предположить, что такой срок недостаточен для сколь-нибудь длительной стабилизации процесса. Более устойчивая компенсация по крайней мере в течение полутора лет сохраняется при сроках лечения копаксоном в течение 3 лет [10].

Возможными методами повышения эффективности иммуномодулирующей терапии являются увеличение дозы препарата, эскалация терапии – переход на более активные препараты второго ряда (см. ниже), применение комбинированной терапии и внедрение новых препаратов [19, 26, 35, 40, 53].

Литература

1. *Бойко А.Н., Волкова Е.Ю., Петрухин А.С. и др.* Первый российский опыт использования бета-интерферонов для лечения рассеянного склероза у детей // Материалы Всерос. съезда неврологов. – Казань, 2001. – С. 55.
2. *Бойко А.Н., Давыдовская М.Ф., Демина Т.Л. и др.* Результаты длительного использования копаксона и бетаферона в Московском городском центре рассеянного склероза: оценка эффективности и приверженности к терапии // Журн. невропатол. и психиатр. Рассеянный склероз. – 2006. – С. 101–110.
3. *Быкова О.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др.* Опыт длительного эффективного лечения препаратом ребиф 22 рассеянного склероза у детей ит подростков // Журн. невропатол. и психиатр. Рассеянный склероз. – 2006. – С. 116–121.
4. *Гусев Е.И., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. – М.: Губернская медицина, 2001. – 101 с.
5. *Евтушенко С.К., Москаленко М.А., Прохорова Л.М., Евтушенко О.С.* Применение копаксона и бетаферона у детей с рассеянным склерозом (первый клинический опыт в Украине) // Междунар. неврол. журн. – 2007. – Т. 3, №13. – С. 13–19.
6. *Жученко Т.Д., Шмидт Т.Е.* Копаксон – новое средство для лечения рассеянного склероза // Вестн. практ. неврол. – 1998. – №4. – С. 194–196.
7. *Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Ниязбекова А.С.* Бетаферон – первый опыт использования в России для лечения рассеянного склероза // Журн. невропатол. и психиатр. – 1997. – №2. – С. 24–27.
8. *Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень, 2007. – 151 с.
9. *Шмидт Т.Е.* Лечение рассеянного склероза // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №7–8. – С. 322–328.
10. *Шмидт Т.Е., Чуркина И.Г., Елагина И.А., Яхно Н.Н.* Течение ремиттирующего рассеянного склероза на фоне терапии копаксоном и после его отмены / В кн.: «Копаксон в лечении рассеянного склероза». Под ред. И.А.Завалишина, Г.Я.Шварца. – М.: Миклош, 2007. – С. 269–281.
11. *Шмидт Т.Е.* Антитела к иммуномодуляторам и их влияние на эффективность терапии больных рассеянным склерозом / В кн.: «Копаксон в лечении рассеянного склероза». Под ред. И.А.Завалишина, Г.Я.Шварца. – М.: Миклош, 2007. – С. 294–300.

12. *Albrecht P., Bouchachia I., Goebels N. et al.* Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation // J. Neuroinflammation. – 2012. – Vol. 9. – P. 163.
13. *Arnason B.* Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 3). – P. III28–III33.
14. *Arnold D., Narayanan S., Antel S.* Treatment with glatiramer acetate protects axons in patient with clinically isolated syndromes: evidence from the PreCISe trial // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S10, 17.
15. *Arnon R.* Does glatiramer acetate induce neurogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis? // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 1). – P. 41–46.
16. *Baumhackl U.* The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in multiple sclerosis // Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 75–83.
17. *Bertolotto A., Deisenhammer F. et al.* Immunogenicity of interferon beta: difference among products // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 2). – P. 15–24.
18. *Blanchette F., Neuhaus O.* Glatiramer acetate. Evidence for a dual mechanism of action // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 26–36.
19. *Blumhardt L.D.* Interferon beta-1a / In: «Principles of treatment in multiple sclerosis». C.P.Hawkins, J.S.Wolinski (Eds). – 2000. – P. 38–70.
20. *Burks J.* Interferon beta-1b for MS // Exp. Rev. Neurotherap. – 2005. – Vol. 5, №2. – P. 153–164.
21. *Caon C., Din M., Ching W. et al.* Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13. – P. 471–474.
22. *Carra A., Onaha P., Sinay V. et al.* A retrospective observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. – 2003. – Vol. 10. – P. 671–676.
23. *Chen M., Dhib-Jalbut S.* Glatiramer acetate-reactive T-cells produce brain derived neurotrophic factor / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 37.
24. *Chofflon M.* Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting MS // Eur. J. Neurol. – 2000. – Vol. 7. – P. 369–380.
25. *Comi G., Colombo B.* Starting disease-modifying treatment in MS // Int. MS J. – 2000. – Vol. 7, №2. – P. 55–59.
26. *Coyle P.* Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 44–50.
27. *Etemadifar M., Janghorbani M., Shaygannejad V.* Comparison of interferon beta products and azatioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // J. Neurol. – 2007. – Vol. 54, №12. – P. 1723–1728.
28. *Ford C., Johnson K., Brooks B. et al.* Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients for over 10 years. – Proceeding of 19th Annual Meeting of the ECTIMS, Milan, Italy, 2003. – P. 485.
29. *Freedman M., Hughes B., Mikol D. et al.* Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic comparison // Eur. Neurol. – 2007. – Vol. 60. – P. 1–11.
30. *Giovannoni G.* Optimising MS disease-modifying therapies: antibodies in perspective // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 5). – P. 30–35.
31. *Gold R.* Adherence to treatment: value of patient support // Cl. Trends in Neurol. – 2005. – Vol. 1. – P. 11–14.
32. *Gold R., Kappos L. et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 1098–1107.

33. *Goodin D.* Comparative studies of glatiramer acetate and interferon beta // Int. MS J. – 2008. – №15. – P. 39–41.
34. *Gran B., Tranquill L.R., Chen M. et al.* Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1704–1714.
35. Handbook of multiple sclerosis / S.Cook (Ed.). – NY, 2006. – P. 512.
36. *Hartung H.-P., Bar-Or A., Zoukos Y.* What do we know about the mechanism of action of desease-modifyng treatment in MS? // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 5). – P. V/12–V29.
37. *Hartung H., Munshauer F.* Assessment and management of neutrlizing antibodies in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 2). – P. 40–42.
38. *Hartung H.* Early treatment and dose optimization BENEFIT and BEOYND // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 3). – P. III44–III50.
39. *Hartung H., Polman C., Bertolotto A. et al.* Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis. Expert panel report // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254, №7. – P. 827–837.
40. *Hupperts R., Sanders E., Visser L., Zwanikken C.* Optimization of immunomodulating therapy in the treatment of relapsing MS / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 25.
41. *Jacobs L., Cookfair D., Rudick R. et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group // Ann. Neurol. – 1996. – Vol. 39 (3). – P. 285–294.
42. *Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al.* Extended use of Copaxone is well tolerated and maintains its clinical effect on MS relapse rate and degree of disability // Neurology. – 1998. – Vol. 50. – P. 701–708.
43. *Johnson K., Ford C., Panitch H., Lisak R.* Slowing of disability progression in patients receiving continuous glatiramer acetate compared with those withdrawing therapy: 10-year results from ongoing trial / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 32.
44. *Khan O.* Sustained long-term efficacy of glatiramer acetate: immunomodulation combined with neuropritection / In: «Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long-term efficacy». – 2004. – P. 25–32.
45. *Khan O., Caon Ch., Zvartau-Hind M. et al.* Clinical course before and after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting MS / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 35.
46. *Khan O., Rieckman P., Boyko A. et al.* Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 2013. – Vol. 73. – P. 705–713.
47. *Khan O., Shen Y., Caon C. et al.* Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2005. – P. 646–651.
48. *Kleinschnitz C., Meuth S., Stuve O. et al.* Multiple sclerosis therapy: an update on recently finished trials // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 11). – P. 1473–1490.
49. *Limmroth V., Malessa R., Zettl U. et al.* QUality ASsessment In Multiple Sclerosis therapy (QUASIMS). A comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254. – P. 67–77.
50. *Linker R., Lee D., Ryan S. et al.* Fumaric acid esters expert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway // Brain. – 2011. – Vol. 134. – P. 678–692.
51. *Liu C., Blumhardt L.D.* Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting MS // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 181. – P. 33–37.

52. *Molyneux P.D., Kappos L., Polman C. et al.* The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive MS // Brain. – 2000. – Vol. 123. – P. 2256–2263.
53. Multiple Sclerosis Consensus Group Escalating immunotherapy of MS. New aspects and practical application // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 1329–1339.
54. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
55. Multiple sclerosis therapeutics / R.A.Rudick, D.E.Goodkin (Eds). – London, 2000. – 574 p.
56. *Nafissi S., Azimi A., Amini-Harandi A. et al.* Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: a double blind randomized clinical trial // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2012. – Vol. 114 (7). – P. 986–989.
57. *Paolicelli D., Lavolpe V., Pellegrini F. et al.* A post-marketing evaluation of the impact of neutralizing antibodies on the effectiveness of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S24, 68.
58. *Parry A., Corkill R., Blamire A. et al.* Beta-interferon treatment does not always slow progression of axonal injury in MS // J. Neurol. – 2003. – Vol. 250. – P. 171–178.
59. *Petersen B., Bendtzen K., Koch-Henriksen N. et al.* Persistence of neutralizing antibidies after discotinuation of IFN-beta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2006. – Vol. 12, №3. – P. 247–252.
60. *Pohl D., Waubant E., Banwell B. et al.* Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants // Neurology. – 2007. – Vol. 16 (Suppl. 2). – S54–S65.
61. *Polman C., Kappos L., Dahlke F. et al.* Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies // Neurol. – 2005. – Vol. 64. – P. 996–1000.
62. *Rio J., Tintore M., Nos C. et al.* Interferon beta in relapsing-remitting MS. An eight years experience in a specialist MS centre // J. Neurol. – 2005. – Vol. 2. – P. 795–780.
63. *Rudick R., Simonian N., Alam J. et al.* Incidence and significance of neutralising antibodies to interferon beta-1b in MS // Neuorology. – 1998. – Vol. 50. – P. 1266–1272.
64. *Rudick R., Goodkin D.* Multiple sclerosis therapeutics. – Martin Dunitz Ltd, 1999. – 574 p.
65. *Sarchielli P., Greco L., Candeliere A. et al.* Brain-derived neurotrophic factor production by mononuclear cells of MS patients treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a and high doses of immunoglobulins / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 20.
66. *Sørensen P., Ross C., Clemessen K. et al.* Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1184–1191.
67. *Sørensen P., Deisenhammer F., Duda P. et al.* Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurment in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibidies in multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. – 2005. – Vol. 2. – P. 817–827.
68. *Stuart W., Cohan S., Richert J., Achiron A.* Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis // Neurology. – 2004. – Vol. 63 (Suppl. 5). – P. S19–27.
69. *Teitelbaum D., Brenner T. et al.* Antibodies to glatiramer acetate do not interfere with its biological function and therapeutic efficacy // Multiple Sclerosis. – 2003. – №9. – P. 592–599.
70. *Tenembaum S., Banwell B., Boiko A. et al.* Treatment of childhood and adolescent MS with interferon beta-1b // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 47–53.

71. *Tintore M.* Rational for early intervention with immunomodulatory treatment // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 37–43.
72. *Tomassini V., Paolillo A. et al.* Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing-remitting MS // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253. – P. 287–293.
73. *Vartanian T., Sorensen P., Rice G.* Impact of neutralizing antibodies on the clinical effect of interferon beta in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 2). – P. 25–30.
74. *Walther E.U., Hohlfeld R.* Side effects of interferon beta therapy and their management // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 1622–1627.
75. *Wolinsky J.* Glatiramer acetate for the treatment of MS // Expert Opin. Pharmacother. – 2004. – Vol. 5, №4. – P. 875–891.
76. *Wolinsky J., Borresen T., Dennis W. et al.* GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-time weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2015. – Vol. 4. – P. 370–376.
77. *Wolinsky J., Johnson K., Comi G. et al.* Glatiramer acetate slows sustained accumulated disability in relapsing MS meta-analysis results of three double-blind, placebo-controlled clinical trials / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 38.
78. *Wroe S.* Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with MS // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 33. – P. 309–318.
79. *Zeimssen T., Kumpfel T., Klinkert W. et al.* Glatiramer acetate specific T-helper 1-and 2-type produce BDNF: implication for MS therapy / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 13.
80. *Zwibel H.* Benefit of copaxone demonstrated in patients with relapsing-remitting MS previously treated with interferon / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 40.
81. *Zwibel H.* Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients // Acta Neurol. Scand. – 2006. – Vol. 113. – P. 378–386.
82. *Алифирова В.М., Бойко А.Н., Власов Я.В. и др.* Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатр. – 2017. – Т. 117, №1. – С. 97–102. doi: 10.17116/jnevro20171171197-102.
83. *Arnold D.L., Calabresi P.A., Kieseier B.C. et al.* Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis // BMC Neurol. – 2014. – Vol. 31, №14. – P. 240.
84. *Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L. et al.* Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study // Lancet Neurol. – 2014. – Vol. 13, №7. – P. 657–665.
85. *Couto E., Hamidi V., Ringerike T. et al.* Medicines used for multiple sclerosis – a health technology. – Oslo: Norwegian Institute of Public Health, Feb. 2016.
86. *Coyle P.K., Shang S., You X. et al.* 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 14–17 September / In: «SC peginterferon beta-1a every 2 weeks demonstrated better clinical outcomes than SC interferon beta-1a TIW in patients with RMS, using a matching-adjusted comparison of 6 phase 3 trials». – London, UK, 2016. – P. EP1486.
87. *Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. et al.* Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE // Multiple Sclerosis. – 2015. – Vol. 21, №8. – P. 1025–1035.

88. *Kieseier B.C., Calabresi P.A.* PEGylation of interferon β-1a: a promising strategy in multiple sclerosis // CNS Drugs. – 2012. – Vol. 26, №3. – P. 205–214.
89. *Khan U.T., Tanasescu R., Constantinescu C.S.* PEGylated IFNβ-1a in the treatment of multiple sclerosis // Expert Opin. Biol. Ther. – 2015. – Vol. 15, №7. – P. 1077–1084.
90. *Lyseng-Williamson K.A., Hoy S.M.* Peginterferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: a guide to its use in the EU // Drugs & Therapy Perspectives. – 2015. – Vol. 31, №6. – P. 190–195.
91. *Nicholas J., Boster A., Wu N.* Comparative effectiveness of delayed-release Dimethyl Fumarate versus Fingolimod and Teriflunomide for risk of relapse // Neurology. – 2017, Apr. 18. – Vol. 88, №16. – P6.375.
92. *Sørensen P., Deisenhammer F., Duda P. et al.* Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS task force on IFN beta antibodies in multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. – 2005. – Vol. 12, Vol. 11. – P. 817–827.
93. *Spelman T., Kalincik T., Trojano M. et al.* 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Comparative analysis of MS outcomes in dimethyl fumarate-treated patients relative to propensity matched fingolimod, interferon, glatiramer acetate, or teriflunomide. – London, UK: 14–17 September, 2016.
94. *Бойко А.Н., Босенко Л.П., Василовский В.В. и др.* Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов интерферона бета-1а для подкожного введения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения // Журн. неврол. и психиатр. – 2017. – Т. 117, №2-2. – С. 107–113.
95. *Tursunova C.* The efficacy and safety of the biosimilar interferon beta-1a Teberif® in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from a comparative international multicenter double-blind placebo-controlled randomized Phase III study // ECTRIMS Online Library. – 2017, Oct. 25. – 199663.
96. *Boyko A.N., Zakharova M.N., Simaniv T.O. et al.* Effects of generic glatiramer acetate (BCD-063) on magnetic resonance imaging outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis. A randomized double-blind 48 weeks clinical trial // ECTRIMS Online Library. – 2016, Sep. 15, 206. – 146457.
97. *Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Шаранова С.Н. и др.* Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения // Журн. неврол. и психиатр. – 2016. – Т. 116, №10-2. – С. 61–67.
98. *Tursunova C.* Efficacy and safety of generic glatiramer acetate Timexon®: results of the 12-month extension of BCD-063-1 international double-blind randomized placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of Timexon® in comparison with Copaxone® // ECTRIMS Online Library. – 2017. – Oct. 26, 2017. – 200353.

Глава 9. ДРУГИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ И ПЕРЕСАДКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

При неэффективности средств первого ряда требуется эскалация терапии – переход на более действенные препараты второго ряда, к которым относят финголимод, натализумаб и митоксантрон.

9.1. Финголимод (гилениа)

Финголимод (FTY 720) – модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов. Препарат снижает проникновение лимфоцитов в ЦНС, блокируя сигналы, необходимые для миграции лимфоцитов из вторичных лимфоидных тканей и уменьшая, таким образом, степень воспалительных изменений в ЦНС. Эффект снижения количества циркулирующих в сосудистом русле В- и Т-лимфоцитов и уменьшение рециркуляции этих клеток в тканях является обратимым. Количество лимфоцитов в периферической крови восстанавливается после отмены препарата. В эксперименте на животных показано, что применение финголимода способствует большей сохранности аксонов, что предполагает его нейропротективный эффект. Данные, полученные *in vitro*, подтверждают это предположение и свидетельствуют о том, что при длительном применении финголимод может оказывать дозозависимый эффект на выживаемость и дифференцировку олигодендроцитов, способствуя ремиелинизации и, таким образом, предохраняя аксоны от повреждения. Показано, что препарат повышает содержание нейротрофического фактора BDNF в культуре нейронов, что также позволяет предположить и прямой нейропротективный эффект препарата.

Финголимод применяется перорально. Эффективность и безопасность финголимода при рассеянном склерозе оценена в двух крупномасштабных многоцентровых двойных слепых контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с ремиттирующим РС (исследования FREEDOMS и TRANSFORMS).

В исследование FREEDOMS были включены 1272 пациента, которых рандомизировали в 3 группы: финголимод в дозе 1,25 мг внутрь, финголимод в дозе 0,5 мг внутрь или плацебо. Основная фаза исследования про-

должалась 2 года. В исследовании было продемонстрировано статистически значимое снижение ежегодной частоты рецидивов на фоне приема обеих доз финголимода по сравнению с плацебо на 60 и 54% соответственно ($p<0,001$). В этом исследовании Россия принимает самое широкое участие (по числу пациентов, участвующих в исследовании, наша страна уступает только США).

В исследование TRANSFORMS были включены более 1200 пациентов, которых рандомизировали в 3 группы: финголимод в дозе 1,25 мг внутрь, финголимод в дозе 0,5 мг внутрь или интерферон бета-1а в/м (авонекс©). Основная фаза исследования продолжалась 1 год. В исследовании было продемонстрировано статистически значимое снижение ежегодной частоты рецидивов на фоне приема обеих доз финголимода по сравнению со стандартной терапией РС (интерферон бета-1а) на 38 и 52% соответственно ($p<0,001$). Кроме того, финголимод замедляет атрофию мозга по сравнению с плацебо на 56–61% и с авонексом – на 45%.

В целом финголимод хорошо переносился пациентами в исследованиях FREEDOMS и TRANSFORMS, при этом общая частота случаев досрочного прекращения лечения была невысокой (более 90% пациентов получили полный курс исследуемого препарата).

Финголимод может вызывать назофарингит, головную боль, диспноэ, диарею, тошноту. Более серьезными побочными эффектами препарата могут быть отек макулы и рак кожи. В связи с этим все пациенты регулярно осматриваются окулистом и дерматологом [13, 19]. К числу наиболее значимых нежелательных явлений при применении финголимода относится, хотя и незначительная, вероятность развития атриовентрикулярной блокады и/или брадикардии. Поэтому первый прием препарата должен осуществляться в стационаре с 6-часовым наблюдением за пациентом с контролем пульса и артериального давления. Частота нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и случаев досрочного прекращения лечения в связи с их развитием была несколько выше в группе, получавшей финголимод в дозе 1,25 мг, по сравнению с группой, получавшей финголимод в дозе 0,5 мг, и группой плацебо. В то же время эффективность обеих доз финголимода оказалась сравнимой.

Для оценки эффективности терапии в настоящее время введено понятие NEDA-4 (No Evidences of Desease Activity) – отсутствие обострений, нарастания инвалидизации, активности на МРТ, нарастания атрофии мозга.

Как известно, в норме атрофия мозга составляет 0,1–0,3% в год, а при РРС она значительно больше – 0,5–1,35%. Результаты III фаз исследований FREEDOM и FREEDOM II показывают, что при лечении финголимодом атрофия мозга составила 0,43%, а плацебо – 0,66%. Таким образом, оказалось, что параметрам NEDA-4 отвечают 19,7% пациентов, получавших финголимод, и 5,3% больных, получавших плацебо [16]. В настоящее время финголимод в дозе 0,5 мг разрешен к применению при «агрессивном» течении РРС и при неэффективности препаратов первого ряда.

9.2. Митоксантрон (новантрон, онкотрон)

Митоксантрон – синтетический противоопухолевый препарат, обладающий помимо цитотоксических свойств и иммуносупрессивностью. В 2000 г. препарат был рекомендован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для лечения ВПРС, прогрессирующего РС с обострениями и «агрессивного» РРС, протекающего с частыми и тяжелыми экзацербациями. Митоксантрон – единственный иммуносупрессор, официально рекомендованный в США и Европе для лечения РС. Он обладает уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами и имеет очень большой период полужизни. Сохраняясь месяцами в глубоких тканевых элементах, митоксантрон медленно высвобождается и оказывает длительный иммуносупрессивный эффект. Его клиническая эффективность сохраняется в течение 12 мес. после прекращения применения. Препарат в 10 раз мощнее циклофосфана и обладает широким иммуносупрессивным спектром. Он действует до наступления эффекторной фазы иммунного ответа. Иммуномодулирующее действие митоксантрона опосредуется несколькими механизмами, включая антипролиферативное влияние на Т-лимфоциты и подавление гуморального иммунитета. Митоксантрон оказывает влияние только на лимфоциты, способные пролиферировать в ответ на новые антигены. Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей и мочевого тракта, головная боль, диарея, аменорея. Митоксантрон, хотя и обладает меньшими побочными эффектами по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами, вызывает угнетение функций костного мозга, в связи с чем повышается риск развития инфекционных заболеваний и тромбоцитопении. На фоне применения митоксантрона описано и развитие острой лейкемии. Согласно последним данным, частота развития острого лейкоза достаточно высока и составляет 1 случай на 150. Однако в отличие от лейкемии, развивающейся при терапии митоксантроном рака молочной железы, лейкемия, возникшая при лечении РС, лучше поддается лечению. Наибольшую опасность представляет кардиотоксичность митоксантрона. Принятая на сегодняшний день схема лечения РС митоксантроном – 12 мг/м^2 каждые 3 месяца – ограничена именно кардиотоксичностью, и рекомендованная суммарная доза препарата не должна превышать 140 мг/м^2. Кроме того, при длительном лечении митоксантроном необходимо мониторирование состояния сердца. Ультразвуковое исследование фракции выброса крови из левого желудочка необходимо проводить до начала лечения и перед каждым очередным введением препарата. При применении подобной схемы у больных обычно отмечаются лишь незначительные побочные эффекты в виде лейкопении, легкой алопеции и вторичной аменореи. Возможность развития длительной или даже постоянной аменореи следует иметь в виду при назначении препарата молодым женщинам. Вероятно, им следует рекомендовать одновременно с митоксантроном применять агонисты гонадо-

тропин-рилизинг-гормона. Препарат влияет и на фертильность у мужчин. В связи с этим можно советовать криоконсервацию сперматозоидов.

Таким образом, митоксантрон особенно показан при быстром прогрессировании и высокой активности болезни с целью стабилизации процесса, после чего возможен переход на другую иммуномодулирующую терапию. И наоборот, при исчерпании терапевтического эффекта стандартной иммуномодулирующей терапии можно получить его от митоксантрона и, возможно, через какое-то время больной вновь станет отвечать на традиционное лечение [5, 11, 12, 16, 17, 19–21, 25].

9.3. Натализумаб (тизабри)

Натализумаб – препарат, относящийся к группе рекомбинантных моноклональных антител к молекулам адгезии, был разработан специально для лечения РС. Проникновение лимфоцитов через ГЭБ начинается с прикрепления их к эндотелиальным и глиальным клеткам. Это происходит вследствие взаимодействия между молекулами адгезии (интегринами) на поверхности лимфоцитов с молекулами адгезии (VCAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток. Натализумаб специфически связывается с интегрином альфа-4/бета-1 и блокирует это взаимодействие, замедляя, таким образом, проникновение лимфоцитов через ГЭБ.

Дальнейший механизм действия натализумаба может быть обусловлен подавлением воспалительных реакций в пораженных тканях путем предотвращения взаимодействия альфа-4-экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натализумаб ЛСР-008582/10 от 18.07.2017.)

Натализумаб применяется в виде внутривенных инфузий раствора, содержащего 300 мг натализумаба, 1 раз в 4 нед.

В III фазе клинического исследования AFFIRM (natalizumab sAFety and eFficacy In Relapsing remitting Multiple sclerosis – безопасность и эффективность натализумаба при РРС) оценивались эффективность и безопасность натализумаба в качестве монотерпии при РРС. Пациентам ежемесячно внутривенно вводили 300 мг натализумаба или плацебо. Через 1 год среднегодовая частота обострений в группе, получающей натализумаб, снизилась на 68% и составила 0,26, тогда как в группе плацебо была равна 0,81. Число новых или увеличившихся очагов на МРТ в Т2-режиме в активной группе было на 83% меньше, чем в группе плацебо. У пациентов, получающих натализумаб, наблюдалось замедление прогрессирования инвалидизации, подтвержденной в течение 24 нед., на 54%.

В 2010 г. препарат был зарегистрирован и в России. Натализумаб показан в качестве препарата для монотерапии высокоактивных форм РРС у следующих групп взрослых пациентов:

- лица с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум одним препаратом, изменяющим течение РС;
- лица с быстро прогрессирующим тяжелым РРС (т.е. перенесшие два инвалидизирующих обострения или более в течение года и имеющие один (и более) очаг по данным МРТ головного мозга, накапливающий контрастные средства, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в Т2-режиме по сравнению с результатами предыдущей МРТ). (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натализумаб ЛСР-008582/10 от 18.07.2017.)

Терапия препаратом натализумаб должна назначаться и проводиться под постоянным контролем врачей, специализирующихся на диагностике и лечении неврологических заболеваний; необходимо обеспечить возможность проведения МРТ в лечебном учреждении, где проводится лечение, или в любом другом.

Натализумаб противопоказан больным с повышенным риском развития оппортунистической инфекции, в том числе больным с иммунодефицитными состояниями, в сочетании с препаратами первого ряда для терапии РС, пациентам, имеющим злокачественные новообразования, за исключением базально-клеточного рака, а также детям, подросткам и пациентам старше 65 лет.

На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеющихся литературных источников предполагается, что натализумаб не влияет на исходы беременности.

В опубликованных источниках сообщается о случаях преходящих тромбоцитопении и анемии от легкой до умеренной степени у младенцев, рожденных у женщин, получавших натализумаб в III триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных с целью выявления потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременеет во время лечения натализумабом, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения натализумаба во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реактивации заболевания после отмены терапии. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натализумаб ЛСР-008582/10 от 18.07.2017.)

Применение натализумаба может повысить риск развития ПМЛ – инфекции, вызываемой условно-патогенным ДНК-содержащим полиомавирусом JC. ПМЛ может привести к тяжелой инвалидизации или смертельному исходу. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении натализумабом, используя стратификацию риска, принятую Европейским медицинским агентством (EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri, EMA/266665/2016; http://www.ema.europa.eu) (см. табл. 7). Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии натализумабом с пациентом и предоставить ему специальную карточку («Памятку пациента»), содержащую важную информацию о безопасности. Факторами риска развития ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб, являются наличие антител

Таблица 7

Оценка риска ПМЛ: количество на 1000 пролеченных пациентов

Длительность терапии натализумабом, мес.	Пациенты, не получавшие ранее иммуносупрессоры				Пациенты, получавшие ранее иммуносупрессоры
	Значение индекса антител к JCV неизвестно	Индекс антител к JCV ≤0,9	Индекс антител к JCV >0,9, но ≤1,5	Индекс антител к JCV >1,5	
1–12	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36	2	0,2	0,8	3	4
37–48	4	0,4	2	7	8
49–60	5	0,5	2	8	8
61–72	6	0,6	3	10	6

к JC-вирусу, длительность терапии более 2 лет и прием иммуносупрессоров в анамнезе. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натализумаб ЛСР-008582/10 от 18.07.2017.)

Не проводилось никаких исследований эффективности и безопасности применения натализумаба у пациентов, ранее получавших препараты, изменяющие течение РС, с иммуносупрессивным эффектом. В настоящее время неизвестно, наблюдается ли у пациентов, переходящих с этих препаратов на натализумаб, повышение риска ПМЛ; таким образом, за ними требуется более частое наблюдение (как и в случае с пациентами, ранее получавшими иммуносупрессоры). (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натализумаб ЛСР-008582/10 от 18.07.2017.)

По данным на 1 сентября 2017 г., в мире зарегистрировано 749 случаев ПМЛ на фоне терапии натализумабом, 86% пациентов получали терапию более 2 лет. 76% заболевших ПМЛ живы и имеют различный уровень инвалидизации (внутренние данные компании Biogen Idec от 20.09.2017).

В настоящее время разработан тест на выявление антител к вирусу JC: отсутствие в организме таких антител может быть связано с меньшим риском развития ПМЛ.

Эффективность и безопасность натализумаба в различных популяциях пациентов продолжают исследоваться в рамках наблюдательных программ по всему миру. Одним из крупнейших обсервационных исследований является Tysabri Observational Program (TOP). TOP – многоцентровое интернациональное исследование, по данным на 1 мая 2016 г. насчитывающее 5927 пациентов [31]. По данным TOP, на фоне терапии натализумабом в течение 7 лет не наблюдалось нарастания неврологического дефицита вне зависимости от исходного уровня инвалидизации [32], а снижение среднегодовой частоты обострений более чем на 80% от исходного уровня было отмечено как при назначении натализумаба ранее не леченным пациентам, так и при переводе с других препаратов, изменяющих течение РС, в том числе пероральных [33].

По состоянию на 31 августа 2017 г., натализумаб получают более 174 000 пациентов во всем мире и чуть более 100 000 пациентов продолжают терапию более 2 лет (внутренние данные компании Biogen Idec от 20.09.2017). Опыт использования натализумаба в рамках клинических исследований и в постмаркетинговой практике позволяет сделать вывод о том, что строгое соблюдение разработанной программы выбора и ведения пациентов позволяет сохранить положительный баланс от преимуществ терапии над ее потенциальным риском, тем самым значительно замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов [7, 12, 15–17, 23, 24, 29].

9.4. Иммуноглобулин G

В последние годы для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний стали применять внутривенное введение иммуноглобулина G (ВВИГ) (препараты *октагам, хумаглобин, сандоглобулин, биовен и др.*). ВВИГ доказал свою эффективность при лечении дизиммунных неврологических заболеваний: острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, миастении, мультифокальной моторной невропатии. Поэтому было предположено, что препарат может быть альтернативной иммуномодулирующей терапией при РС.

Его можно применять как средство 2-го ряда в превентивной терапии при РРС. Предпосылками для его использования при РС являются простота применения, хорошая переносимость и безопасность, возможное применение во время беременности и лактации. В исследовании AIMS (Austrian Immunoglobulin in MS – применение иммуноглобулина при РС в Австрии) и в работах Achiron и соавт. было показано, что ВВИГ снижает частоту обострений на 59%, активность процесса (по данным МРТ) – на 60% и уменьшает степень инвалидизации, приводя к клиническому улучшению. Препарат вводят из расчета 0,2–0,4 г/кг массы тела в течение 5 дней, а затем по 0,2–0,4 г/кг массы тела 1 раз каждые 1–2 месяца. К легким побочным эффектам ВВИГ относят асимптомные обратимые лабораторные изменения (ускорение СОЭ, нейтропению, гипергликемию и глюкозурию, псевдогипонатриемию), а также головную боль, «простудные явления», миалгию, дискомфорт в груди, лихорадку. Эти проявления обычно связаны с большой скоростью введения. Нежелательные явления средней степени выражаются в кожных высыпаниях на конечностях через 2–5 дней после инфузии, которые держатся 1–6 мес. В таких случаях требуется временное прекращение введения ВВИГ или снижение дозы. Возможно развитие асептического менингита с выраженной головной болью, менингизмом, фотофобией и плеоцитозом в ЦСЖ. К серьезным нежелательным явлениям при лечении ВВИГ относят риск развития анафилактического шока при дефиците IgA и такие тромбоэмболические осложнения, как инсульт, инфаркт миокарда и тромбоз глубоких вен, особенно у больных с ограниченной подвижностью. В последнем случае нужно проводить профилактику низкими дозами гепарина.

Предлагаются и другие схемы применения – однократное введение его в дозе 1 г/кг ежемесячно. Имеется сообщение и о применении иммуногло-

булина (сандоглобулина) в дозе 2 г/кг в течение 3 дней, а затем 1 раз в месяц по 0,2 г/кг в течение 3 лет в сочетании с небольшой дозой азатиоприна. Однако применение больших доз связано с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также тромбозов. Другими побочными эффектами могут быть анафилаксия, острая почечная недостаточность, развитие гиперкоагуляции, вирусный гепатит.

В первые часы после инфузии могут отмечаться головная боль, миалгия, озноб, лихорадка, которые купируются уменьшением скорости инфузии, применением анальгетиков и антигистаминных препаратов.

Следует отметить, что в более позднем исследовании PRIVIG (PRevention of relapsing multiple sclerosis witn IntraVenous Immunoglobulin G – предупреждение обострений РС с помощью ВВИГ) не получено достоверных данных о влиянии ВВИГ в дозах 0,2 и 0,4 г/кг на частоту обострений РС. Безусловно, интерфероны бета и копаксон эффективнее иммуноглобулина. В настоящее время ВВИГ рекомендован лишь при непереносимых побочных эффектах или неэффективности иммуномодуляторов первого ряда (интерферонов бета и копаксона) или при сопутствующих заболеваниях, делающих невозможным их назначение. Препарат можно назначать и в случаях клинической активности РС во время беременности и лактации. ВВИГ успешно применялся в послеродовом периоде с целью предупреждения обострений РС. Первым рандомизированным исследованием по оценке эффективности ВВИГ как профилактики обострений в послеродовом периоде было исследование GAMPP (GAMmaglobulin Post Partum study – гамма-глобулин в послеродовом периоде). ВВИГ вводился ежедневно в течение 3 дней после родов, а затем – еще 5 раз с четырехнедельным интервалом. На этом фоне в последующие 3 месяца после родов обострения не развивались (как это часто бывает при естественном течении РС).

Решая вопрос о назначении того или иного иммуномодулирующего препарата, нужно иметь в виду и тот факт, что для пациента может быть предпочтительнее редкое – ежемесячное или 1 раз в 2 мес. – введение внутривенного иммуноглобулина [8, 12, 16, 17, 19, 23, 27, 28, 30].

9.5. Пересадка стволовых клеток

Пересадка аутологичных гемопоэтичных стволовых клеток костного мозга (или реже – крови) также может рассматриваться как один из методов лечения РС, особенно при его агрессивном течении. Теоретически создание «новой» иммунной системы гемопоэтичными клетками может привести к длительной или даже постоянной ремиссии. Пересадка стволовых клеток состоит из нескольких этапов: 1) забор гемопоэтических стволовых клеток костного мозга пациента; 2) проведение массивной иммуносупрессии для подавления собственных иммунных клеток; 3) введение стволовых клеток больному. К 2002 г. было произведено 45 000 подобных процедур больным с различными злокачественными и некоторыми другими заболеваниями. Приобретение достаточного опыта в проведении клеточной трансплантации привело к зна-

чительному снижению частоты смертельных исходов, связанных с высокодозной химиотерапией. В настоящее время риск смертельного исхода не превышает 3%. В значительной степени этот риск зависит от источника стволовых клеток (пересадка аллогенных стволовых клеток от донора с аналогичным HLA-антигеном сопровождается 20–30% летальностью), режима химиотерапии, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний.

Теоретической предпосылкой проведения пересадки стволовых клеток является полное удаление из организма больного аутоагрессивных Th1-лимфоцитов, инициирующих воспалительные изменения в ЦНС, и замена их на «здоровые» клетки. Исходя из этого, лучшие результаты могут быть достигнуты на ранних этапах РС, когда воспалительные изменения в значительной степени преобладают над нейродегенеративными и аксоны еще не подверглись необратимым изменениям. Это подтверждают и клинические данные. В литературе имеется описание около 150 больных РС, подвергшихся пересадке стволовых клеток. 3-летнее наблюдение за частью из них показало, что при проведении подобной процедуры больным с легкой и средней степенью инвалидизации (до 6 баллов) дальнейшего прогрессирования заболевания не происходит, тогда как у пациентов с тяжелой инвалидизацией отмечалось ухудшение состояния. Недавно опубликованы результаты работы отечественных авторов, осуществивших пересадку стволовых клеток у 56 пациентов с различными формами РС. Балл EDSS в данной когорте больных колебался от 1,5 до 8,0, составляя в среднем 6,0. Не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода. У 45 пациентов (с различными вариантами течения РС) отмечалось улучшение состояния или стабилизация патологического процесса. Эти результаты являются обнадеживающими, хотя период последующего наблюдения был небольшим – в среднем 18 мес.

Однако на ранней стадии заболевания небольшая инвалидизация пациентов и все-таки имеющаяся вероятность неблагоприятного исхода заставляют считать подобную процедуру слишком агрессивной. Более того, имплантированные клетки попадают в ту же иммунную среду, так как ее основа осталась прежней. Прекурсоры Т-лимфоцитов мигрируют в вилочковую железу, которая действует для них как «школа», и проходят то же «обучение», что и уничтоженные Т-лимфоциты. На эпителии тимуса тот же спектр пептидов и молекул ГКГ, и «репертуар» Т-лимфоцитов станет таким же, как и до процедуры. Помимо этого, нейродегенеративные процессы в ЦНС, проявляющиеся, в частности, в развитии атрофии мозга, продолжают развиваться.

В 2000 г. группой европейских ученых были разработаны и опубликованы рекомендации по применению этого метода. Трансплантацию аутологичных стволовых клеток возможно применять при всех формах течения РС пациентам в возрасте от 18 до 55 лет. Длительность достоверного РС должна быть не менее 1 года при балле по EDSS от 3 до 6,5. Необходимыми условиями являются: нарастание инвалидизации в течение по крайней мере 6 мес. более чем на 1,5 балла (если до этого было 3–5 баллов) или более 1 балла (если было более 5,5 балла); подтвержденная клини-

ческая и МРТ-активность в предыдущий год; неэффективность иммуномодулирующей терапии. Обязательным является и подписание пациентом согласия на эту процедуру. Противопоказаниями для проведения пересадки стволовых клеток являются беременность, сопутствующие тяжелые заболевания, частые инфекции, тотальное облучение лимфатических узлов или общее облучение в анамнезе, лечение иммуносупрессорами за 3 мес. до начала этой процедуры, лечение копаксоном, интерферонами или ВВИГ за 1 мес. и обострение РС за 1 мес. до начала процедуры. Пациентов следует тщательно обследовать перед решением о проведении подобной операции, непосредственно перед пересадкой, через 1 мес. после нее, а затем каждые 3 месяца в течение по крайней мере 3 лет.

В настоящее время большинство специалистов склонны рассматривать пересадку стволовых клеток как «операцию отчаяния», к которой следует прибегать лишь при неэффективности других методов терапии [1–4, 6, 9, 10, 13, 14, 18].

Литература

1. *Шевченко Ю.А., Новик А.А., Лядов К.В. и др.* Концепция высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях нервной системы // Неврол. журн. – 2004. – №3. – С. 44–47.
2. *Шевченко Ю.А., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др.* Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования кооперативной группы клеточной терапии // Неврол. журн. – 2008. – №2. – С. 11–18.
3. *Barreeia A., Souza D., Santos M. et al.* Autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S15, 35.
4. *Blanco Y., Saiz A., Carreras E., Graus F.* Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis // Lancet Neurol. – 2005. – Vol. 4. – P. 54–63.
5. *Chan A., Stuve O., von Ahsen N.* Immunosupression in clinical practice // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 22–27.
6. *Comi G., Kappos L., Clanwet M. et al.* Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charko Foundation // J. Neurol. – 2000. – Vol. 247. – P. 376–382.
7. *Dalton C., Miszkiel K., Barker G. et al.* Effects of natalizumab on gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 407–413.
8. *Dudesek A., Zettl U.* Intavenous immunoglobulin as therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 5). – P. 50–58.
9. *Fassas A.* Evidence of effectiveness risk in bone marrow transplantation // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S23, 63.
10. *Gasparini M., Bonito V., Marcello N. et al.* Stem cells and neurology: cues for ethical reflections // Neurol. Sci. – 2004. – Vol. 25. – P. 108–113.
11. *Gbadamosi J., Munchau A., Weiller C., Schafer H.* Severe heart failure in a young multiple sclerosis patient // J. Neurol. – 2003. – Vol. 250. – P. 241–242.
12. Handbook of multiple sclerosis / S.Cook (Ed.). – NY, 2006. – P. 512.
13. *Hardova E.* Aggressive multiple sclerosis – is there a role for stem cell transplantation? // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 3). – P. III34–III37.

14. *Hohlfeld R.* How promising is hematopoetic stem cell transplantation in multiple sclerosis? // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1147–1149.
15. *Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P. et al.* The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256. – P. 405–415.
16. *Kappos L., Kuhle J., Gass A. et al.* Alternatives to current disease-modifing treatment in MS: what do we need and what can we expect in the future? // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl 5). – P. V/57–V/64.
17. *Kleinschnitz C., Meuth S., Stuve O. et al.* Multiple sclerosis therapy: an update on recently finished trials // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254, №11. – P. 1473–1490.
18. *Metz I.* Continuing brain damage post stem cell transplantation // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S23, 64.
19. Multiple sclerosis therapeutics / R.A.Rudick, D.E.Goodkin (Eds). – London, 2000. – P. 574.
20. Multiple Sclerosis Consensus Group Escalating immunotherapy of MS. New aspects and practical application // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 1329–1339.
21. *Perini P., Calabrese M., Tiberio M. et al.* Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253. – P. 1034–1040.
22. *Plavina T., Subramanyam M., Bloomgren G. et al.* Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // Ann. Neurol. – 2014. – Vol. 76. – P. 802–812.
23. *Polman C., O'Connor P., Hardova E. et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 554, №9. – P. 899–910.
24. *Rommer P., Stuve O., Goertsches R. et al.* Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 28–35.
25. *Rudick R., Goodkin D.* Multiple sclerosis therapeutics. – Martin Dunitz Ltd, 1999. – 574 p.
26. *Schippling S., Heesen Ch., Zander A., Martin R.* Stem cell transplantation in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 43–47.
27. *Stangel M., Gold R.* Intravenous immunoglobulins in MS // Int. MS J. – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 5–10.
28. *Stangel M., Pul R.* Basic principles of intravenous immunoglobulin treatment // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 5). – P. 18–24.
29. *Stuve O., Gold R., Chan A. et al.* Alfa4-integrin antagonism with natalizumab // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 58–65.
30. *Wittstock M., Zettl U.* Adverse effects of treatment with intravenous immunoglobulin for neurological deaseases // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 5). – P. 75–79.
31. *Trojano M., Butzkueven H., Kappos L. et al.* Real-world relapsing remitting multiple sclerosis patients in the Tysabri Observational Program who discontinued Natalizumab: why they stopped, which therapies they switched to, and how their disease activity changed // Neurology. – 2017, Apr. 18. – Vol. 88, №16. – P2.399.
32. *Kappos L., Butzkueven H., Chen Y. et al.* Long-term real-world effectiveness of Natalizumab: treatment outcomes from TOP stratified by baseline disability // ECTRIMS Online Library. – 2016, Sep. 16.
33. *Butzkueven H., Kappos L., Trojano M. et al.* Real-world safety and efficacy of Natalizumab after switching from other disease-modifying therapies (DMTs): data from the Tysabri® Observational Program // Neurology. – 2016, Apr. 5. – Vol. 86, №16. – P2.069.

Глава 10. ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В СТАДИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Несмотря на проводимую терапию, у большей части больных РРС со временем наступает стадия вторичного прогрессирования заболевания, характеризующаяся постепенным ухудшением состояния, которое может протекать с обострениями, минимальными ремиссиями и плато. У трети больных стадия нарастания клинической симптоматики наступает через 5 лет болезни, у половины – через 11 лет, а через 25 лет почти все больные имеют неуклонно прогрессирующее течение. Факторами риска более быстрого перехода в ВПРС, как уже отмечалось, являются более позднее начало болезни, мужской пол, двигательные нарушения или многоочаговая симптоматика в дебюте заболевания, неполное восстановление после 1-й атаки, короткий интервал между 1-м и 2-м обострениями, частые атаки в первые 2 года болезни. У 10–15% пациентов заболевание с самого начала имеет хроническое прогрессирующее течение – ППРС. Трудности в решении о характере проведения терапии таким больным заключаются в том, что установление точного диагноза данной категории пациентов бывает весьма затруднительно. Критерии C. Poser мало подходят: установление диагноза клинически достоверного РС по ним невозможно. Только в 1/3 случаев можно поставить диагноз лабораторно подтвержденного РС, и даже такой диагноз труден без исследования олигоклональных иммуноглобулинов. Вот почему W. McDonald и соавт. были разработаны специальные диагностические критерии для данной группы больных (см. гл. 3). Еще одной проблемой является больший возраст пациентов, которые, как правило, имеют и другие сопутствующие заболевания, что может осложнять диагностику и ухудшать переносимость различных методов лечения. Попытки применения иммуномодулирующей терапии при ППРС пока не увенчались успехом. В исследовании PROMiSE более 700 пациентов с ППРС получали копаксон и около 300 больных – плацебо. Промежуточный анализ не выявил разницы в дальнейшем прогрессировании заболевания, и исследование было прекращено. Однако больным была предоставлена возможность продолжения применения препарата. Дополнительный анализ, проведенный через 3 года, показал, что процент мужчин, продолжающих получать копаксон, без нарастания инвалидизации составил 62%, тогда как в группе плацебо – 49%. Таким образом, вопрос о целесообразности назначения иммуномодулирующей терапии при ППРС остается открытым.

При ведении пациента с прогрессирующим РС перед врачом стоят несколько иные задачи, чем при лечении больного с РРС. Цель их – замедлить дальнейшее ухудшение состояния, а не улучшить его, что и следует объяснить больному. На сегодняшний день препаратами, в какой-то степени оказывающими влияние на течение ВПРС, протекающего с обострениями, считаются интерферон бета-1b и ребиф в дозе 44 мкг. Одним из определяющих признаков ВПРС является утрата способности самостоятельно ходить. При этой форме заболевания применение указанных препаратов замедляет нарастание инвалидизации (т.е. прикованности к инвалидному креслу) на 9–12 мес. и сокращает число выраженных обострений. Отмечено, что меньшее действие при ВПРС интерфероны бета оказывают на тех больных, которые в прошлом получали иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, метотрексат и т.д.) [1–3, 9–11, 13, 14].

При прогрессировании заболевания возможно применение иммуносупрессоров: *азатиоприна, метотрексата, циклофосфана и циклоспорина А, митоксантрона*, но в широкую практику это не вошло, так как они весьма токсичны, а их эффективность доказана только для митоксантрона (см. выше).

Изучение влияния *азатиоприна*, являющегося неспецифическим иммуносупрессором, на течение РС дает противоречивые результаты, что, вероятно, связано с разной продолжительностью и различными схемами исследований и числом включенных в них больных. Однако несмотря на отсутствие современных рандомизированных исследований с контролем МРТ, препарат широко используется в Европе. Азатиоприн замедляет синтез пурина, что ограничивает пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов. В некоторых работах показано, что препарат наиболее полезен для стабилизации процесса у пациентов, хорошо отвечающих на кортикостероиды. Кроме того, азатиоприн можно назначать больным РРС, которые не отвечают на иммуномодулирующую терапию или плохо переносят инъекционное введение препаратов. Учитывая тот факт, что иммуномодуляторы весьма дороги и нередко плохо переносятся, азатиоприн, который прост в применении и дешев, в ряде случаев может быть препаратом выбора при лечении и этой формы РС.

Начинают лечение с 25 мг в день в течение недели, затем увеличивают дозу на 12,5 мг в неделю до достижения суммарной дозы 3 мг/кг в день. Подобная схема позволяет избегать острой фебрильной реакции, которая ранее описывалась примерно у 10% больных. Побочными эффектами такой терапии, возникающими более чем у половины пациентов с РС (отмечено, что при лечении азатиоприном миастении побочные эффекты возникают значительно реже), могут являться тошнота, анорексия, диарея, метеоризм. Эти нежелательные явления наблюдаются, в основном, в начале терапии и прекращаются при уменьшении дозы без перерыва в лечении. Наиболее серьезным осложнением применения азатиоприна является угнетение функции костного мозга. Пациентов нужно предупредить о возможном отсроченном риске возникновения злокачественных новообразований при дли-

тельности лечения более 10 лет и кумулятивной дозе более 600 г. В связи с этим в качестве стандартной терапии на сегодняшний день применение азатиоприна не рекомендуется [4, 5, 8, 10, 11, 15, 17].

Метотрексат является ингибитором дигидрофолат-редуктазы, которая необходима для синтеза фолиевой кислоты. В результате блокируется синтез ДНК, особенно в быстро делящихся клетках. Препарат может применяться перорально, внутримышечно и внутривенно. Метотрексат широко применяется для лечения злокачественных новообразований, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника. При ежедневном пероральном приеме в дозе 7,5 мг препарат обычно хорошо переносится. Дозировка может быть увеличена до 15–20 мг добавлением по 2,5 мг метотрексата еженедельно. Показано, что метотрексат может улучшать когнитивные функции. Побочными эффектами терапии являются угнетение функции костного мозга, нарушение функции печени, включая развитие гепатита и цирроза, интерстициальная пневмония, желудочно-кишечные расстройства. Риск развития побочных явлений может быть значительно уменьшен одновременным назначением *фолиевой кислоты* в дозе 1 мг в день и, напротив, значительно возрастает при кумулятивной дозе, превышающей 2–3 г, и сочетании с гепатотоксичными препаратами и злоупотреблении алкоголем [4, 5, 7, 8, 10, 11, 15].

Циклофосфан (цитоксан) – противоопухолевый препарат. Широко применяется в лечении РС в США. Его можно использовать у больных с очень частыми и тяжелыми обострениями болезни, при неэффективности другой терапии и при ВПРС. Циклофосфан в сочетании с метилпреднизолоном более значимо повышает уровень противовоспалительных цитокинов, чем каждый из них в отдельности. Болюсное применение циклофосфана 1 раз в месяц с метилпреднизолоном позволяет избежать многих побочных эффектов, наблюдаемых при длительном пероральном применении этого цитостатика. Такая сочетанная ежемесячная терапия хорошо переносится. Сначала в течение 2 ч внутривенно вводят 1–2 г метилпреднизолона, а затем в течение 2–3 ч – циклофосфан из расчета 1 г/м². Через 6 мес. нужно оценить эффективность названной терапии и принять решение о ее продолжении или отмене. При таком методе лечения обычны преходящая алопеция, тошнота и нарушение менструального цикла [5, 13]. Проведено 2-летнее исследование по сравнению эффективности и безопасности циклофосфана и митоксантрона при ВПРС. Клинические результаты и данные МРТ в обеих группах оказались одинаковыми. При этом больший эффект был достигнут в подгруппе пациентов с меньшей длительностью фазы прогрессирования заболевания. Такие побочные эффекты терапии, как тошнота и транзиторная аменорея были одинаково выражены при применении обоих препаратов, легкая обратимая алопеция в 2 раза чаще отмечалась на фоне циклофосфана. Учитывая тот факт, что циклофосфан значительно дешевле митоксантрона (хотя и последний не принадлежит к числу очень дорогих лекарственных средств), препарат может быть рекомендован для лечения быстро прогрессирующего РС. Следует отметить, что циклофосфан можно

назначать только после подписания пациентом информированного согласия. Длительность применения циклофосфана не должна превышать 3 лет, а суммарная доза – 30 г/м² [4–6, 8, 10–12, 15].

Данные об эффективности *циклоспорина А (сандиммуна)* при РС также противоречивы. Препарат применяют внутривенно в дозе 3 мг/кг в течение периода от 2 нед. до 3 мес. Циклоспорин в какой-то степени замедляет прогрессирование заболевания, однако его побочные эффекты столь значительны (развитие почечной недостаточности, артериальной гипертензии, анемии, желудочно-кишечных расстройств, гипертрихоза, изменения массы тела), что многие пациенты из-за них прекращают его прием [4, 5, 16].

В лечении РС иммуносупрессорами еще много неясного. Одной из причин неэффективности цитостатиков может быть то, что воспаление в ЦНС оказывает не только отрицательное, но и положительное, даже нейропротективное действие. Вероятно, большинство иммуносупрессоров действуют и на эту «положительную» сторону воспаления. Несмотря на имеющиеся данные о положительном влиянии некоторых цитостатиков на течение РС, следует признать, что их назначение оправданно лишь при неэффективности гормональной и другой иммуномодулирующей терапии, так как часто при незначительном терапевтическом действии они вызывают много побочных эффектов. Больным с хорошим прогнозом назначение их категорически противопоказано [4, 5, 11].

Предпринимались попытки использования *ВВИГ* для замедления прогрессирования заболевания. В исследовании ESIMS (European Study on intravenous Immunoglobulin in secondary progressive MS – Европейское исследование по применению ВВИГ при ВПРС) ВВИГ ежемесячно применялся в дозе 1 г/кг в течение 27 мес. Однако не было получено достоверных результатов влияния такого высокодозного применения ВВИГ ни на клинические, ни на нейровизуализационные аспекты заболевания.

Нет единого мнения и по применению гормональной пульс-терапии с целью замедления нарастания инвалидизации. Все же большинство авторов считают, что больные в стадии хронического прогрессирования РС нуждаются в проведении периодических курсов кортикостероидной терапии. Имеются данные о том, что пульс-терапия, проводимая каждые 4 месяца (5 внутривенных инфузий по 1 г метилпреднизолона) в течение 3 лет, продолженная аналогичными курсами раз в полгода в течение последующих 2 лет, привела к замедлению образования «черных дыр», атрофии мозга и прогрессирования заболевания.

Нет достоверных данных и об эффективности гипербарической оксигенации при РС. Иногда отмечается временное незначительное улучшение в некоторых сферах. Часть больных отмечают субъективное улучшение состояния.

Имеются отдельные сообщения о положительном воздействии гидролитических ферментов (в частности, *флогензима* – 6 таблеток в день в течение 12 мес.) и эндолюмбального введения *триамсинолона* (40 мг 6 раз в течение 3 нед.) на замедление прогрессирования РС.

Основное лечение больных в стадии хронического прогрессирования РС состоит в проведении симптоматической терапии, которая может существенно улучшить качество жизни, и реабилитационных мероприятий.

Следует помнить, что вследствие ограничения подвижности и проведения курсов гормональной терапии у пациентов в хронической стадии РС нередко развивается остеопороз. В связи с этим лечение должно включать применение *кальцийсодержащих препаратов*, женщинам пожилого возраста можно назначить и *эстрогены* [10, 11, 15].

Иногда встречаются варианты так называемого катастрофического течения РС: острейшая атака, приводящая к значительному неврологическому дефекту менее чем за 1 мес. и не реагирующая на кортикостероидную терапию, или повторные частые обострения с быстрым нарастанием инвалидизации, не поддающиеся иммуномодулирующей терапии. Подходы к лечению таких пациентов различны. В первом варианте хороший эффект во многих случаях может быть получен при применении плазмафереза. При втором варианте катастрофического РС показана иммуносупрессивная терапия – применение митоксантрона, циклофосфана и т.д.

Литература

1. *Гусев Е.И., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. – М.: Губернская медицина, 2001. – 101 с.
2. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
3. *Шмидт Т.Е.* Лечение рассеянного склероза // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №7–8. – С. 322–328.
4. *Chan A., Stuve O., von Ahsen N.* Immunosupression in clinical practice // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 22–27.
5. *Edan G.* The effectiveness and practicality of immunosuppressive drugs // Int. MS J. – 2004. – Vol. 11. – P. 52–60.
6. *Gauthier S., Weiner H.* Cyclophosphamide therapy for MS // Int. MS J. – 2005. – Vol. 12. – P. 2–58.
7. *Goodkin D.E. et al.* Low dose oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 1995. – Vol. 37. – P. 30–40.
8. *Hauser S.L., Dawson D.M., Lehrich J.R.* Intensive immunosupressive in progressive multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 308. – P. 173–180.
9. *Keiseir B., Wiendl H., Leussink V., Stuve O.* Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 15–21.
10. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
11. Multiple sclerosis therapeutics / R.A.Rudick, D.E.Goodkin (Eds). – London, 2000, 574 p.
12. *Perini P., Calabrese M., Tiberio M. et al.* Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253. – P. 1034–1040.
13. *Polman C.H.* Interferon beta-1b and secondary-progressive MS // Int. MS J. – 1999. – Vol. 5, №2. – P. 40–43.

14. *Rio J., Tintore M., Nos C. et al.* Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis. Daily clinical practice // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254, № 7. – P. 849–853.
15. *Rudick R., Goodkin D.* Multiple sclerosis therapeutics. – Martin Dunitz Ltd, 1999. – 574 p.
16. The multiple sclerosis study group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in progressive multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 1996. – Vol. 27. – P. 591–605.
17. *Yudkin P.L. et al.* Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1051–1055.

Глава 11. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Чрезвычайно важно в период между обострениями болезни или на этапе ее прогрессирования проводить активную симптоматическую терапию. Для пациентов с ВПРС, протекающим без обострений, и с ППРС она часто является единственным способом облегчения их состояния. В реальности же приходится сталкиваться с тем, что больному вне обострения назначается лишь общеукрепляющая, сосудистая и метаболическая терапия. Кроме того, на такие «невидимые» симптомы РС, как утомляемость, депрессия, боль, тазовые нарушения, сексуальная дисфункция и когнитивные расстройства, врач зачастую не обращает внимания. Однако в настоящее время имеются возможности существенного воздействия на многие проявления заболевания.

11.1. Ретробульбарный неврит

При постановке диагноза РБН в случае, если поражение зрительного нерва является единственным проявлением РС, встает вопрос, проводить ли лечение, ведь в большинстве случаев происходит спонтанное восстановление зрения.

На этапе ухудшения зрения целесообразно применение *глюкокортикоидов.* Назначение парабульбарных инъекций гормонов, широко принятое в офтальмологических клиниках, нецелесообразно. Доказано, что проведение внутривенной гормональной пульс-терапии (по 1 г *метилпреднизолона* в течение 3–5 дней) увеличивает скорость восстановления зрения. Кроме того, проведение пульс-терапии в случаях сочетания РБН с патологическими изменениями на МРТ «отодвигает» развитие достоверного РС. Лечение с использованием перорального приема преднизолона, как это ни парадоксально, по данным многоцентровых исследований, повышает вероятность повторных эпизодов РБН. Если после окончания лечения РБН кортикостероидами острота зрения продолжает падать, диагноз РС должен быть пересмотрен.

На этапе снижения и последующего восстановления зрения большинству пациентов требуется большая освещенность для чтения. Иногда же,

наоборот, больным хуже читать при ярком свете – в таких случаях можно рекомендовать темные линзы. Боль при РБН обычно несильная и не требует дополнительного лечения, но при выраженном болевом синдроме возможно назначение *нестероидных противовоспалительных препаратов* [1, 2, 4, 12, 15].

11.2. Нистагм

Выраженный нистагм, особенно маятниковый, ухудшает не только зрение, но и приводит к нарушению равновесия и походки, в связи с чем в ряде случаев необходима его коррекция. Связи между мозжечком и вестибулярными ядрами ГАМКергические, и для купирования нистагма предлагаются агонист ГАМК-А-рецепторов – *клоназепам*, агонист ГАМК-В-рецепторов – *баклофен* и антагонисты глутаматных рецепторов – *мексилитин и мемантин.* Дозы данных препаратов подбираются индивидуально [2, 12, 15].

11.3. Боль

Лечение боли зависит от характера болевого синдрома. Например, эффективным средством лечения невралгии тройничного нерва при РС, как и идиопатической невралгии его, является *карбамазепин (финлепсин, тегретол)* (800–1000 мг/сут.). Также оказывают действие *габапентин* (до 3600 мг/сут.), *прегабалин (лирика)* (до 300 мг/сут.), *ламотриджин (ламиктал)* (до 500 мг/сут.), *фенитоин (дифенин)* (600–900 мг/сут.), *клоназепам* (2–4 мг/сут.), *амитриптилин* (до 75 мг/сут.). При хронической невралгии с частыми обострениями возможно назначение *мизопростола* (простагландина Е длительного действия) в дозе 400–800 мг/сут. При неэффективности лекарственной терапии могут использоваться хирургические методы лечения.

Боль в глазном яблоке при РБН хорошо купируется применением *анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств* или *кортикостероидов.*

При хронических жгучих невропатических болях, возникающих чаще при поражении спинного мозга, помимо антиконвульсантов, наиболее распространены *трициклические антидепрессанты.* Основываясь на предположении, что центральная невропатическая боль является результатом дисбаланса в ЦНС между глутаматом и ГАМК, для ее лечения рекомендуют ГАМКергические препараты – *габапентин* (до 3600 мг/сут.), *мексилетин* (15–60 мг/сут.). Хороший эффект при такого рода болях оказывает комбинированная терапия с применением *кломипрамина* (10–25 мг/сут.), *галоперидола* (0,5–1,0 мг/сут.) и *карбамазепина* (100–200 мг/сут.). Показан неплохой анальгетический эффект синтетических каннабиноидов – *дронабинола,* применяемого по 5 мг 2 раза в день в течение 2 нед., и *сативекса* в спрее.

Парестезии, дизестезии, непроизвольные движения в ногах в покое и ночью (синдром беспокойных ног) можно купировать назначением небольших (до 250 мг/сут.) доз *леводопы/карбидопы* или агонистов дофаминовых рецепторов – *прамипексола (мирапекса)* в дозе до 4,5 мг/сут. и *пирибедила (пронорана)* – 150–250 мг/сут.

Вертеброгенные боли в спине хорошо поддаются терапии *нестероидными противовоспалительными средствами*. Медикаментозное лечение этого вида болей должно быть дополнено коррекцией патологической позы и укреплением паравертебральных мышц с помощью ЛФК и массажа. Боли, обусловленные остеопорозом, требуют назначения кальцийсберегающих препаратов, например *альфакальцидола (альфа-Д3 Тева)* (0,5–2,0 мкг/сут.), *кальцитриола* (0,25–0,5 мкг/сут.), *оксидевита* (0,5–2,0 мкг/сут.).

При болезненных спазмах мочевого пузыря и мышечных спазмах эффективны *карбамазепин, клоназепам, амитриптилин*. Психогенные боли реагируют на лечение *антидепрессантами* (см. «Нервно-психические расстройства»). Головные боли при РС чаще всего имеют характер головных болей напряжения. Редкие эпизодические головные боли данного типа хорошо снимаются ненаркотическими анальгетиками – *ацетилсалициловой кислотой* и *парацетамолом*. При частых головных болях напряжения показан прием *антидепрессантов* и *транквилизаторов* [2, 11, 12, 15].

11.4. Тремор

К сожалению, эффективность симптоматической терапии тремора при РС невысока. Имеются данные о некотором положительном действии *изониазида*, который в большей степени влияет на постуральное, чем на интенционное дрожание. Изониазид применяют в дозе 800–1200 мг/сут. в сочетании со 100 мг *пиридоксина* (для предупреждения развития полиневропатии). Побочными эффектами изониазида являются обратимое нарушение функции печени, сонливость, лихорадка, сыпь, тошнота, усиление бронхиальной секреции. Такие явления обычно возникают уже при дозе препарата свыше 600 мг и, учитывая не столь заметное действие изониазида на дрожание, заставляют часть больных отказаться от его применения.

Незначительное влияние на тремор оказывают *гексамидин (примидон)* в дозе 750 мг/сут., *карбамазепин* – 600–8 мг/сут., *габапентин (нейронтин)* – 900–1200 мг/сут., *клоназепам* – 2–4 мг/сут. *Пропранолол (анаприлин, обзидан)* в дозе 120–160 мг/сут, уменьшая постуральное дрожание, на интенционный тремор не действует.

Для лечения дрожания при РС предложен и антиэметик *ондасетрон (зофран)* в дозе 8 мг, являющийся антагонистом серотонина. Его назначение оправданно тем, что мозжечок имеет богатую серотониновую иннервацию, а роль серотонина в генезе интенционного тремора несомненна. Имеются работы, свидетельствующие и о влиянии на интенционное дрожание *будипина (паркопана)* в дозе до 50 мг/сут.

Исследуется эффективность нового поколения антиконвульсантов и блокаторов кальциевых каналов. Недавно показано уменьшение выраженности мозжечкового интенционного тремора при применении *леветирацетама (кеппры)* в дозе 3000 мг/сут. В некоторых случаях при выраженном дрожании проводят *стереотаксические операции* – таламотомию и стимуляцию вентрального интермедиального ядра таламуса. Последний метод более перспективен в силу большей технической простоты исполнения, небольшого числа послеоперационных осложнений и возможности проведения одновременной двусторонней стимуляции.

Попытки медикаментозной коррекции дрожания должны быть дополнены различными методами реабилитации – упражнениями на координацию; при выраженном дрожании рук рекомендуют фиксацию на запястьях небольших грузов в 400–600 г. Вместе с тем, они могут усилить слабость и утомляемость, а иногда и тремор. Положительный эффект достигается и охлаждением рук до локтя в воде с температурой ниже 18°С, что может быть полезным, например, перед письмом.

Имеются данные об эффективности применения *бушпирона* в дозе 30 мг/сут. на фоне лечения авонексом для коррекции мозжечковой атаксии. Недавнее исследование показало, что и большие дозы (21–45 г/сут.) пирацетама, вводимого внутривенно, оказывают заметный положительный эффект на координаторные нарушения при РС. Впрочем, приведенные данные нуждаются в дальнейшем подтверждении [2, 6, 12, 15].

11.5. Спастичность

Повышение мышечного тонуса в той или иной степени имеется у 90% больных РС. Специальное лечение спастичности необходимо лишь тогда, когда она влияет на функциональную активность пациента и нарушает сон. Основой лечения спастичности должно являться проведение ЛФК, массажа и физиотерапии. Фармакологическое лечение лишь дополняет немедикаментозные методы воздействия, а не заменяет их. До его начала следует принять во внимание и по возможности скорректировать некоторые факторы, могущие приводить к усилению спастичности. Ими могут быть, например, болевые ощущения, возникающие при задержке мочи, инфекции мочевыводящих путей, запорах, патологической позе. Негативное влияние могут оказывать и эмоциональные нарушения. При нивелировании или уменьшении воздействия этих факторов применение антиспастических препаратов может оказаться ненужным или их можно будет назначить в меньших дозировках.

Следует помнить, что повышение мышечного тонуса маскирует мышечную слабость, и незначительная спастичность сохраняет способность к предвижению. Однако выраженная спастика затрудняет активные движения даже в большей степени, чем слабость, и приводит к формированию контрактур. До начала антиспастической терапии нужно оценить ее воз-

можные последствия в виде усиления слабости. Общим правилом антиспастической терапии является начало с малых доз с постепенным их увеличением и использование минимальной дозы, на которой получен желаемый эффект. При наличии у больного болезненных ночных мышечных спазмов целесообразно однократное назначение миорелаксанта на ночь.

Лиорезал (баклофен). Препарат является структурным аналогом ГАМК – одного из тормозных медиаторов ЦНС, конечным результатом действия которого является снижение активности альфа-мотонейронов спинного мозга. Он обладает и болеутоляющим действием. Баклофен частично метаболизируется в печени и выводится почками, в связи с чем пациентам с печеночной или почечной недостаточностью нужно назначать меньшие дозы. До начала лечения и каждые 6 месяцев следует проверять функцию печени.

Начальная доза препарата – 2,5–5 мг/сут., максимальная – 100 мг/сут. Желательно изначально назначать основную суточную дозу на ночь, чтобы уменьшить вероятность развития побочных эффектов, присоединяя затем прием препарата в дневное время. Побочное действие баклофена может проявляться в возникновении психических (эйфория, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания), неврологических (атаксия, тремор, нистагм) и желудочно-кишечных (тошнота, диарея) расстройств. Также нужно помнить, что резкая отмена его может спровоцировать судорожные припадки и галлюцинации. При тяжелом нижнем спастическом парапарезе возможно интрадуральное введение препарата с помощью специального имплантируемого приспособления, хотя преимущества и ограничения этого метода еще обсуждаются.

Тизанидин (сирдалуд) – центральный агонист альфа-2-адренергических рецепторов. Препарат тормозит выделение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата) в спинальных вставочных нейронах. Сирдалуд метаболизируется в печени, из-за чего необходим контроль ее функций перед началом терапии и через 1, 3 и 6 мес. лечения. Начальная доза – 2–4 мг/сут., ее можно удваивать каждые 3 дня, но общая суточная доза не должна превышать 36 мг. Препарат может вызывать сухость во рту, сонливость, головокружение, гипотензию, брадикардию. У 3% больных при высоких дозах отмечаются зрительные галлюцинации. Дробное введение – 6 раз в день – переносится лучше. Сонливость при применении сирдалуда возникает чаще, чем при лечении баклофеном, но усиление слабости, напротив, реже. Вот почему препарат особенно рекомендуем ходячим больным. Сирдалуд также уменьшает выраженность клонусов.

Возможно комбинированное применение баклофена и сирдалуда, так как механизм их действия различен, и желаемый терапевтический эффект можно достичь на меньших дозах, что позволит избежать многих нежелательных явлений.

При необходимости перехода с баклофена на сирдалуд следует соблюдать осторожность, так как резкая отмена может привести к усилению спастичности, возникновению судорог и тревожности.

Если больной получает более 30 мг баклофена в сутки, следует уменьшать дозу на 10 мг в неделю до достижения ежедневной дозировки 30 мг. Одновременно следует начать прием сирдалуда по 2 мг/сут., увеличивая дозу на 2 мг каждую неделю (обычно до 16–24 мг/сут.). При достижении дозы баклофена 30 мг/сут. дальнейшая его отмена должна происходить постепенно, в течение не менее 2 нед.

Если больной получает менее 30 мг баклофена в сутки, доза должна сохраняться с одновременным введением сирдалуда. Сирдалуд назначают по 2 мг/сут., увеличивая его дозу на 2 мг/нед. (обычно до 16–24 мг). Затем следует постепенно, в течение не менее 2 нед., отменять баклофен.

Диазепам (реланиум). Свое тормозное действие препарат оказывает в спинном мозге на пресинаптическом уровне, облегчая связь ГАМК с рецептором. Диазепам часто используют в дополнение к баклофену. Начальная доза – 2 мг/сут., максимальная – 40 мг/сут. Побочными эффектами диазепама являются сонливость и когнитивные нарушения, что зачастую не позволяет достичь желаемого результата. К препарату развивается пристрастие. Резкая его отмена также может вызвать эпилептические припадки.

Мидокалм – антиспастический препарат центрального действия с н-холинолитическими свойствами, угнетающий каудальную часть ретикулярной формации. Снижение мышечного тонуса при его назначении иногда сопровождается сосудорасширяющим действием, что следует учитывать, применяя мидокалм у больных с тенденцией к снижению артериального давления. Начальная доза препарата – 150 мг/сут., максимальная – 1,5 г/сут. Мидокалм можно применять и внутримышечно, в дозе 1,0–3,0 мл.

Клонидин (гемитон). Механизм действия такой же, как у сирдалуда, но для лечения спастичности он редко применяется изолированно. Начальная доза гемитона – 0,1–0,2 мг. Побочные эффекты: брадикардия, гипотензия, сухость во рту, запоры, головокружение, депрессия.

Дантролен. Препарат действует непосредственно на мышечные сократительные элементы, уменьшая выброс кальция из саркоплазматического ретикулума скелетных мышц, что нарушает мышечный цикл «возбуждение–сокращение». Начальная доза дантролена – 25 мг/сут. Увеличивать ее можно на 25 мг каждые 5–7 дней, до рекомендуемого максимума 400 мг/сут. Основной побочный эффект – выраженная мышечная слабость, в связи с чем дантролен больше подходит лежачим больным с выраженной спастикой при формировании контрактур. Другими побочными эффектами являются сонливость, диарея, недомогание. При применении дантролена также необходим контроль функции печени. К настоящему времени препарат в России не зарегистрирован.

Габапентин – противоэпилептический препарат, агонист ГАМК. Габапентин не метаболизируется и неизмененным выводится с мочой. Хорошо переносится в дозе до 3600 мг/сут. Другой антиконвульсант – *левитирацетам* – также оказывает антиспастическое действие в дозе 3000 мг/сут.

Возможна и эмпирически подбираемая комбинация нескольких из перечисленных средств, что позволяет эффективно воздействовать на мы-

шечный тонус при меньших дозировках каждого препарата и таким образом избегать нежелательных побочных эффектов.

Имеются данные об эффективности применения в виде спрея препарата *сативекс,* являющегося каннабиноидом. Кроме того, препарат оказывает положительное действие на структуру сна и не вызывает никаких когнитивных нарушений и пристрастия.

В ряде случаев с успехом применялся *треонин* – предшественник глицина в спинном мозге.

Ботулинический токсин А. Блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических мембран, т.е. осуществляет химическую денервацию. Применяется при выраженных мышечных спазмах (главным образом, в приводящих мышцах бедер). Вводится непосредственно в спазмированные мышцы. Парез их начинает развиваться через 24–72 ч после введения, достигая максимума на 5–14-й день, и эффект препарата длится 12–16 нед., после чего необходимы повторные инъекции.

Эффективны при спастике и кортикостероиды, но в связи с побочными эффектами их можно использовать лишь для временного уменьшения выраженной спастичности.

При выраженной спастичности и неэффективности медикаментозного лечения применяют хирургические методы коррекции: пересечение сухожилий приводящих мышц бедер, передних и задних корешков спинного мозга.

Имеются данные о том, что проведение повторных транскраниальных магнитных стимуляций также может уменьшать спастичность [2, 7, 12, 13, 15].

11.6. Тазовые расстройства

Тазовым расстройствам нередко уделяется недостаточное внимание. Помимо того, что они значительно нарушают качество жизни пациентов, эти нарушения чреваты серьезными осложнениями и могут приводить к везикоуретеральному рефлюксу, образованию камней в мочевом пузыре и почках, гидронефрозу, пиелонефриту и в конечном итоге – к почечной недостаточности. Между тем, большинству больных с нарушенным мочеиспусканием можно помочь консервативно.

При императивных позывах на мочеиспускание применяют препараты, замедляющие сокращения детрузора, сфинктера мочевого пузыря и уменьшающие его сократительную способность:

- *оксибутинин (дриптан)* перорально, в дозе 2,5–10 мг через 12 ч;
- *толтеродин (детрузитол)* по 2 мг через 12 ч;
- *гиосциамин (бускопан)* сублингвально, в дозе 0,125 мг через 4 ч; побочные эффекты – сухость во рту, нечеткость зрения (ее можно ошибочно принять за проявление РБН), запор, диарея;
- *пробантин* перорально, в дозе 7,5–15 мг через 8 ч; может вызывать тошноту, задержку мочи;

- *флавоксат* по 100–200 мг через 8–12 ч;
- *нифедипин* внутрь, по 10 мг 3–4 раза в сутки;
- *имипрамин* перорально в дозе 25–50 мг/сут.;
- *десмопрессин* 20 мг в спрее.

Очень хорошо зарекомендовал себя в коррекции гиперактивности мочевого пузыря *толтеродин – L-тартрат (детрузитол).* Он является конкурентным антагонистом м-холинергических рецепторов, локализующихся в мочевом пузыре, и не оказывает существенного влияния на другие рецепторы. Назначают препарат по 2 мг 2 раза в сутки, что в среднем приводит к уменьшению частоты мочеиспусканий на 20%, и эпизодов недержания мочи – на 47%. Детрузитол обычно вызывает лишь очень легкие побочные холинолитические эффекты – сухость во рту, снижение слезоотделения, диспепсию.

Положительный эффект оказывает также введение ботулинического токсина типа А – 200–300 ЕД *ботокса* или 500–1000 ЕД *диспорта* в мочевой пузырь. Подобная терапия безопасна и приводит к значительному сокращению частоты эпизодов неудержания мочи.

Начинать лечение следует с какого-либо холинолитического препарата (*гиосциамина, пробантина, оксибутинина, толтеродина, имипрамина*), постепенно увеличивая дозу до достижения терапевтического эффекта или появления непереносимых побочных явлений. Чаще всего назначают оксибутинин, который оказывает хороший эффект в 60–80% случаев. Следует помнить, однако, что среди его побочных эффектов отмечено развитие когнитивных нарушений. В этой связи предпочтительнее назначение толтеродина, который не проникает через ГЭБ. Некоторым больным значительно помогает чередование холинолитической терапии с катетеризацией, особенно при сочетании нарушений опорожнения мочевого пузыря с трудностями удержания мочи – детрузорно-сфинктерной диссинергии. Для избежания холинолитических побочных явлений можно использовать интравезикальное введение *оксибутинина* через катетер.

В лечении детрузорно-сфинктерной диссинергии очень хорошо зарекомендовал себя препарат из группы альфа-1-адреноблокаторов – *тамсулозин (омник),* применяемый по 1 капсуле (0,4 мг) в сутки.

Для коррекции никтурии и ночного энуреза при неэффективности других средств можно рекомендовать интраназальное применение на ночь 20 мг *десмопрессина* в спрее, что контролирует степень задержки жидкости в организме.

Нужно помнить, что все препараты, применяемые при императивных позывах на мочеиспускание, могут вызывать его задержку и таким образом способствовать развитию мочевой инфекции. В связи с этим лучше назначать их прерывистыми курсами.

При затрудненном мочеиспускании назначают препараты, усиливающие сокращение детрузора и расслабляющие шейку мочевого пузыря: альфа-блокаторы *доксазозин (тонокардин)* в дозе 4–12 мг, *празозин* в дозе 3 мг и *теразозин (хайтрин)* в дозе 5–10 мг. Побочным действием назван-

ных препаратов является ортостатическая гипотензия. Можно применять и препараты, уменьшающие напряжение мышц сфинктера – *сирдалуд* в дозе 8 мг, *баклофен, диазепам.*

В случае затруднения опорожнения мочевого пузыря нужно рекомендовать пациентам надавливать на надлобковую область, что уменьшает количество остаточной мочи. Если у пациента имеются трудности с опорожнением мочевого пузыря, необходимо проведение цистометрии с определением количества остаточной мочи. При наличии ее в объеме 100 мл и более больного нужно обучить самокатетеризации. В противном случае очень велик риск развития мочевой инфекции.

При неэффективности консервативной терапии прибегают к хирургическому лечению. Возможно проведение надлобковой цистостомии, сфинктеротомии, растяжения сфинктеров, расширительной цистопластики с использованием сегмента кишки и т. д.

При значительно выраженных нарушениях мочеиспускания желательна консультация и обследование уролога или невроуролога.

Если пациент предъявляет жалобы на запоры, нужно выяснить, как часто бывает стул и объяснить, что каждодневное опорожнение кишечника необязательно. В большинстве случаев для нормализации деятельности кишечника больным достаточно соблюдать соответствующую диету и потреблять больше жидкости (что не всегда возможно при наличии одновременных императивных позывов на мочеиспускание) или принимать слабительные препараты, например *лактулозу.*

При недержании кала следует рекомендовать суппозитории для стимуляции работы кишечника в нужное время, могут быть полезными эпизодические приемы оксибутинина, лоперамида гидрохлорида (4–16 мг/сут.) [2, 12, 15].

11.7. Нарушения половой функции

Сексуальные расстройства при РС могут быть обусловлены различными причинами – болями, спастичностью, утомляемостью, депрессией, тазовыми нарушениями и т.д. Поэтому следует воздействовать на подобные нарушения, и их нивелирование в ряде случаев приводит к восстановлению сексуальных функций. Следует принимать во внимание и то, какие препараты получает больной, так как многие из них могут влиять на сексуальные функции. Например, побочным эффектом баклофена может быть снижение либидо, бензодиазепинов – нарушение эякуляции, трициклических антидепрессантов – нарушение эрекции и любрикации. Флуоксетин может вызывать снижение либидо, аноргазмию, приапизм, дисменорею, галакторею. Те же нарушения, а также вагинит и воспаление крайней плоти иногда отмечаются на фоне применения сертралина. Напротив, применение кортикостероидов в некоторых случаях может улучшить сексуальную функцию.

Для лечения сексуальных расстройств у мужчин в последнее время все чаще применяют ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Одним из таких препаратов является *силденафил (виагра).* Исследование эффективности препарата при РС еще не завершено, но она уже доказана при сексуальных расстройствах, являющихся следствием травм спинного мозга. Силденафил принимают в дозе 50–100 мг за 1 час до полового акта. Побочными эффектами являются головная боль, заложенность носа, покраснение лица, диспепсия, «голубое зрение». Силденафил абсолютно противопоказан больным с кардиальной патологией. Другими препаратами, относящимися к ФДЭ-5, являются *тадалафил (сиалис)* и *варденафил (левитра).* Сиалис применяют в дозе 20 мг за 30 мин до полового акта. Левитра примерно в 10 раз активнее виагры и назначается в дозе 5–10 мг за 15–20 мин до интимной близости. Следует отметить, однако, высокую стоимость этих препаратов. Используют и вазоактивные препараты (интрауретральные свечи с *простагландином E1*), и инъекции простагландина E1 или *папаверина* в половой член. Побочными эффектами такого метода могут быть приапизм (лечение его состоит в применении альфа-адренергических препаратов), болезненность в месте инъекции и фиброз полового члена. Нужно отметить, что хотя начальная эффективность данного метода очень высока (95%), через 2 года применения она снижается на 40–80%.

Возможно применение различных приспособлений для вакуумной эрекции.

В коррекции сексуальных нарушений у женщин очень многое зависит от любящего и понимающего партнера. Отсутствие любрикации можно компенсировать применением различных интравагинальных увлажнителей, а снижение порога оргазма достигается применением вибраторов. Может быть полезным и применение виагры.

Во всех случаях полезно обсуждение сексуальных проблем с сексопатологом и/или другими специалистами – урологом, психотерапевтом [2, 12, 15].

11.8. Нервно-психические расстройства

При лечении депрессии наиболее предпочтительно сочетание лекарственной и психотерапии. Весьма действенным является трициклический антидепрессант – *амитриптилин.* Все антидепрессанты так же эффективны при РС, как и при других депрессиях, хотя их побочные и холинолитические эффекты (головная боль, спазм аккомодации, сухость слизистых, ортостатическая гипотензия) при данном заболевании могут возникать при меньших дозировках. Нужно учитывать и то, что проявления холинолитической активности могут усугублять задержку мочи, нарушение зрения, затруднение глотания из-за сухости во рту. Выраженным холинолитическим действием обладают *амитриптилин, имипрамин, доксепин,*

мапротилин (людиамил). Для лечения депрессии у больных РС в последнее время чаще рекомендуют применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), лишенные холинолитических свойств: *сертралин (золофт) 25–50 мг, флуоксетин (прозак) 10–20 мг, пароксетин (паксил) 20–50 мг, нефазодон* и др. Препараты данной группы безопасны, эффективны и обычно хорошо переносятся. Однако и они имеют ряд побочных эффектов: тошнота, сексуальные нарушения, расстройства сна, анорексия встречаются примерно в 15%. Появление сексуальных расстройств нередко заставляет пациентов молодого возраста отказываться от применения СИОЗС. Нет данных о большей эффективности какого-либо препарата из данной группы. Однако наиболее часто назначается флуоксетин, в связи с некоторым его положительным влиянием на утомляемость. Начинать лечение следует с минимальных доз, очень медленно увеличивая их. Нужно сообщить больному, что для достижения желаемого результата понадобится несколько недель. Если через 4–5 нед. нет эффекта или через 6–8 нед. отмечается лишь незначительное действие препарата, а также в случае возникновения непереносимых побочных явлений, необходимо его менять. Если же отмечается хороший эффект, терапию следует продолжить до 6 мес., а затем вновь оценить состояние больного для решения вопроса об отмене антидепрессанта.

Весьма полезным является проведение, особенно при легкой степени депрессии, индивидуальной или групповой *психотерапии*. В более тяжелых случаях она должна дополнять медикаментозное лечение

В ряде случаев для лечения депрессии с успехом применяется *когнитивно-бихевориальная терапия (КБТ)*. Особенное значение она приобретает при непереносимости медикаментозного лечения. Показана одинаковая эффективность 16-недельного курса КБТ и применения 50 мг сертралина в лечении умеренно выраженной депрессии.

В случаях особенно ярко выраженной депрессии, при активном суицидальном поведении пациента обсуждается возможность применения *электрошоковой терапии*. Однако примерно в 20% случаев она осложняется развитием обострения РС, особенно при выявлении контрастируемых очагов на МРТ (т.е. при активном процессе). Помимо всего вышеперечисленного для успешного лечения депрессии необходим хороший постоянный контакт врача с больным и его семьей, при необходимости – участие психиатра в ведении пациента.

При тревожных расстройствах для недлительного применения можно назначить *бензодиазепины*. Особенно они полезны на короткий период при сообщении больному диагноза РС. Если необходимо длительное лечение, назначают *буширон* – серотонинергический стимулятор рецепторов постсинаптической мембраны. Он лишен седативного эффекта, к нему не возникает привыкания, и при прекращении лечения не возникает синдрома отмены. Недостатком бушпирона является то, что он начинает действовать только через 2–4 нед., и многие пациенты прекращают прием, не дождавшись положительного результата.

Для лечения тревожности применяют также *альпрозалам (ксанакс, неурол)* – 3–4 мг/сут., *клоназепам* – 4–6 мг/сут., *диазепам (реланиум)* – 2–10 мг/сут., *лоразепам (лорам, мерлит)* – 3–4 мг/сут., *оксазепам (нозепам)* – 10–15 мг/сут., *гидроксизин (атаракс)* – 50–100 мг/сут.

При маниакальных состояниях, не сопровождаемых психозом, наиболее часто используют *карбамазепин и вальпроаты*. Если маниакальное состояние сопровождается психотическими проявлениями, следует назначать антипсихотические средства, такие как *оланзапин и кветиапин*. При необходимости седации назначают *бензодиазепины*.

Для коррекции патологического смеха и плача чаще всего применяют *амитриптилин* – до 75 мг/сут. Описано также положительное действие *леводопы, дезипрамина, флуоксетина*. На фоне подобного лечения симптомы достаточно быстро регрессируют, возможным является и полное их исчезновение. Во всех неясных и трудных случаях психических и эмоциональных нарушений необходима консультация психиатра.

Доказанных методов коррекции когнитивных нарушений в настоящее время не существует. Исследуется эффективность применения при когнитивных расстройствах ингибиторов холинэстеразы – *донепезила, ривастигмина*, антагониста глутаматных рецепторов – *акатинола (мемантина)*.

Современные иммуномодулирующие препараты, воздействуя главным образом на воспалительный компонент патологического процесса, вероятно, обладают и нейропротективным действием. В этой связи было предположено, что подобные препараты могут оказывать влияние и на познавательную сферу. В проводимых ранее работах по определению влияния различных иммуномодуляторов на течение РС у небольшого числа больных помимо основных параметров исследовалось и их влияние на когнитивные функции. Показано, что на фоне применения *бетаферона* отмечалось улучшение тех когнитивных функций, которые чаще всего страдают при РС: памяти, скорости обработки информации, внимания. Двухлетнее применение *авонекса* выявило, что препарат снижает риск усугубления когнитивных расстройств почти вдвое.

В то же время применение *копаксона* у 125 больных ремиттирующим РС не привело к достоверным различиям когнитивных показателей по сравнению со 126 пациентами, получавшими плацебо. Известно, что положительные эффекты копаксона проявляются позже, чем действие интерферонов, так как необходимо время для накопления пула копаксонспецифичных Th2-лимфоцитов в ЦНС. Не исключено, что отсутствие положительного эффекта этого препарата на когнитивные функции объясняется недостаточным периодом наблюдения.

В исследовании M.Geisler и соавт. показано положительное влияние *мидантана*, широко используемого при РС для коррекции патологической утомляемости, на некоторые составляющие когнитивного дефицита: применение его в течение 4 нед. в дозе 200 мг/сут. привело к улучшению внимания и концентрации.

Однако в этих работах определение когнитивных нарушений не являлось основной задачей. В отличие от них, единственной целью исследования S.Flechter и соавт. было выяснение влияния бетаферона на познавательные функции. 16 больных с достоверным ремиттирующим РС, инвалидизацией по шкале EDSS 3–4 балла и длительностью заболевания 6,2±5,4 лет в течение 1 года получали бетаферон в стандартной дозе 250 мкг через день. До начала терапии всем пациентам проводилось исследование «когнитивного» вызванного потенциала P300 и Висконсинского теста сортировки карточек, позволяющего оценить лобную дисфункцию. Через 1 год лечения было отмечено заметное уменьшение амплитуды «когнитивного» потенциала P300 (с 20,3±8,3 до 13,1±10,6 мкВ, P=0,026) и его латентного периода (с 321,9±15,6 до 302,0±17,0 мс, P=0,002). Значительное, статистически достоверное улучшение получено и при проверке Висконсинского теста сортировки карточек: время его выполнения снизилось с 20,7±30,7 до 13,1±10,6 мин. Вероятно, исследование потенциала P300 и проведение Висконсинского теста сортировки карточек могут являться эффективным и экономичным способом выявления ранних когнитивных нарушений. В работе Y.Barak и соавт. также показано положительное влияние бетаферона на показатели внимания, концентрации, зрительного обучения и речевой активности у больных с ремиттирующим РС. В ходе проведения двойного слепого мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования течения ВПРС – EUSPMS (EUropean trial in Secondary Progressive Multiple Sclerosis) – у части пациентов в течение 3 лет исследовали когнитивные функции. Показано, что применение бетаферона приводит к более позднему появлению когнитивных расстройств и замедляет нарастание уже имеющегося когнитивного дефицита при этом типе течения заболевания. Но и в этом исследовании определение когнитивных функций проводилось у незначительного числа больных. Учитывая значительное влияние, которое оказывают когнитивные расстройства на качество жизни больных РС, необходимо более детальное изучение возможного влияния на них медикаментозной терапии с включением значительной когорты пациентов. В настоящее время проводится исследование CogniCIS – CogniMS, имеющее своей целью ответить на ряд вопросов: возможно ли ранним назначением бетаферона предотвратить развитие когнитивных расстройств? являются ли когнитивные нарушения при КИС фактором развития достоверного РС? может ли наличие их на ранней стадии РС прогнозировать его дальнейшее течение? как когнитивные нарушения влияют на качество жизни? [3, 5].

11.9. Утомляемость

Коррекция утомляемости вне обострения требует комбинированного подхода – помимо проведения медикаментозной терапии чрезвычайно важным является продолжение активного образа жизни и выполнение дозированных физических упражнений (чрезмерная физическая нагрузка может усугублять этот симптом). Кроме того, больные должны избегать перегревания, которое способствует появлению и усилению утомляемости. Препаратом выбора является антагонист NMDA-рецепторов – *амантадин (мидантан, ПК-Мерц, симметрел).* В большинстве случаев достаточной дозой является 100 мг/сут., иногда назначают по 100 мг 2 раза в сутки в первой половине дня. Для увеличения продолжительности его терапевтического действия рекомендуют «каникулы» на 1–2 дня в неделю. Препарат хорошо переносится и вызывает мало побочных эффектов (головная боль, желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна, сетчатое ливедо). При неэффективности амантадина в течение месяца его следует отменить и перейти на другой препарат.

Для лечения утомляемости можно использовать и ингибитор МАО-В – *селегилин* в дозе 5 мг. Для пациентов с сопутствующей депрессией препаратами выбора являются *антидепрессанты*, лишенные седативного эффекта, например *флуоксетин* – 20–60 мг/сут., *сертралин* – 50–200 мг/сут., *дезипрамин* – 25–200 мг/сут. и др. Если мидантан и селегилин не оказывают положительного действия на утомляемость, нужно назначить антидепрессанты, даже если пациент отрицает наличие у него депрессии. Имеются данные о высокой (90%) эффективности центрального агониста альфа-адренорецепторов – *модафинила,* широко применяемого для лечения дневной сонливости при нарколепсии. Структура и время ночного сна при его использовании не нарушаются. Коррекция утомляемости модафинилом возможна при весьма небольшой его дозировке – 100–200 мг/сут., назначаемой в утреннее время.

Имеются данные о том, что применение *альфакальцидола* в дозе 2 мкг/сут. приводит к снижению утомляемости. Вероятно, это связано с тем, что препарат меняет цитокиновый профиль в сторону превалирования противовоспалительных цитокинов.

В небольшом исследовании показано положительное влияние на утомляемость ежедневного приема *аспирина* в дозе 1300 мг. Однако вероятность развития на фоне длительного приема больших доз аспирина такого тяжелого осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение, не позволяет рекомендовать этот метод к общему использованию.

L.Metz и соавт. в 2004 г. изучали влияние на утомляемость интерферонов бета и копаксона. В качестве критерия эффективности использовали шкалу FIS (Fatigue Impact Scale – шкала влияния утомляемости на различные сферы – когнитивную, социальную и физическую). Общий балл по данной шкале в группе пациентов, получающих интерфероны, улучшился на 13%, а в группе, применяющей копаксон, – на 25%.

В настоящее время проводятся исследования влияния на утомляемость *авонекса, бетаферона* и *копаксона.* В нашей клинике И.А.Елагиной также изучалось влияние иммуномодуляторов с различными механизмами действия на выраженность утомляемости у больных РС.

В исследование были включены 63 пациента с достоверным диагнозом ремиттирующего РС, согласно критериям McDonald. Из них 27 больных

получали копаксон и 19 человек – бетаферон. 17 пациентов с РРС, не получающих иммуномодулирующую терапию, составили группу сравнения.

Методы оценки усталости включали следующие опросники и шкалы: 1) шкалу оценки выраженности утомляемости (Fatigue Severity Scale – FSS); 2) шкалу оценки влияния утомляемости на различные сферы жизни больного – когнитивную, социальную и физическую (Fatigue Impact Scale – FIS); 3) описательную шкалу оценки утомляемости (Fatigue Descriptive Scale – FDS); 4) тест на поэтапное складывание цифр, воспринимаемых на слух (Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT), для оценки когнитивной утомляемости.

Продолжительность наблюдения за пациентами составила 12 мес.

На исходном уровне во всех группах средний балл оценки выраженности утомляемости по шкале FSS превышал значение, равное 4, что свидетельствовало о значительной степени ее выраженности. Через 12 мес. наблюдения за пациентами на фоне лечения копаксоном отмечалась статистически значимая положительная динамика балла FSS в виде его снижения с 4,50 до 3,61 ($p<0,01$). В группе больных, получавших бетаферон, выраженность утомляемости оставалась практически без изменений (4,83 по сравнению с 4,86). В то же время в группе сравнения выраженность утомляемости имела тенденцию к нарастанию (4,48 по сравнению с 4,82). Таким образом, через 1 год иммуномодулирующей терапии балл FSS оказался статистически значимо лучшим при лечении копаксоном, чем бетафероном ($p<0,05$).

При проведении оценки по описательной шкале утомляемости FDS выявлено статистически значимое ее уменьшение по сравнению с группой сравнения как при лечении копаксоном ($p=0,001$), так и при терапии бетафероном ($p<0,05$) (рис. 21).

Оценка влияния усталости на различные сферы жизни пациента по шкале FIS выявила достоверное снижение влияния утомляемости при лечении копаксоном как на *когнитивную* ($p<0,01$), *физическую* ($p<0,01$) и *социальную* ($p<0,01$) *сферы*, так и на суммарный балл ($p<0,01$) шкалы FIS. Аналогичная тенденция, хотя и не достигающая достоверных различий, наблюдалась на фоне лечения бетафероном. В то же время в группе сравнения имело место значимое нарастание влияния усталости на все сферы жизни пациентов.

Результаты оценки динамики когнитивной усталости с помощью теста PASAT также свидетельствовали о статистически значимых ($p<0,01$) положительных изменениях на фоне терапии копаксоном (см. рис. 22).

Исследование уровней иммунологических маркеров – ИЛ-1 альфа, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа, а также интерферона гамма – в нашей работе не выявило статистически значимых их изменений на фоне применения обоих иммуномодулирующих препаратов. При лечении копаксоном отмечалась лишь более заметная тенденция к уменьшению содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Достоверной динамики содержания метаболитов катехоламинов (ВМК и ГВК) в суточной моче во всех группах также выявлено не было. На фоне

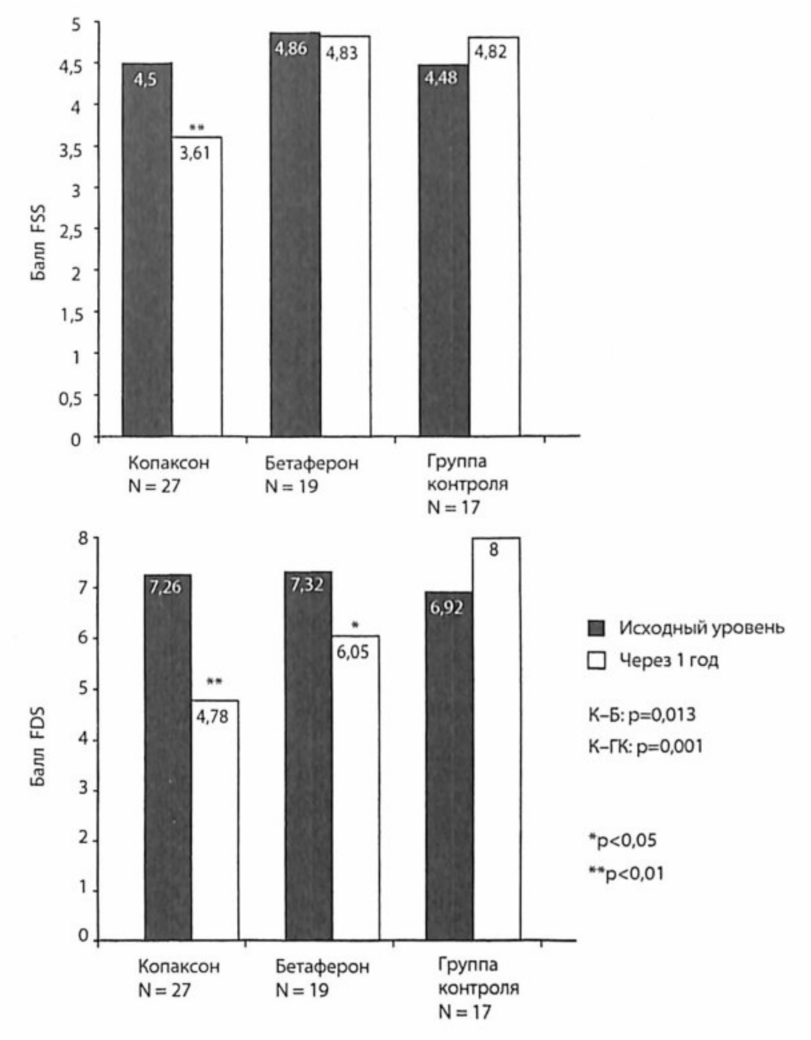


Рис. 21. Динамика выраженности усталости (баллы FSS и FDS) на фоне иммуномодулирующей терапии.

лечения копаксоном отмечалась лишь тенденция к нарастанию уровня ВМК и ГВК.

Следует отметить, что наряду с представленной динамикой показателей усталости на фоне лечения копаксоном отмечалось статистически значимое уменьшение степени инвалидизации (балл EDSS), снижение уровня депрессии, а также реактивной и личностной тревоги. Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению выраженности дневной сонливости, а также достоверно улучшалось качество жизни больных. В группе, получавшей бетаферон, наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности

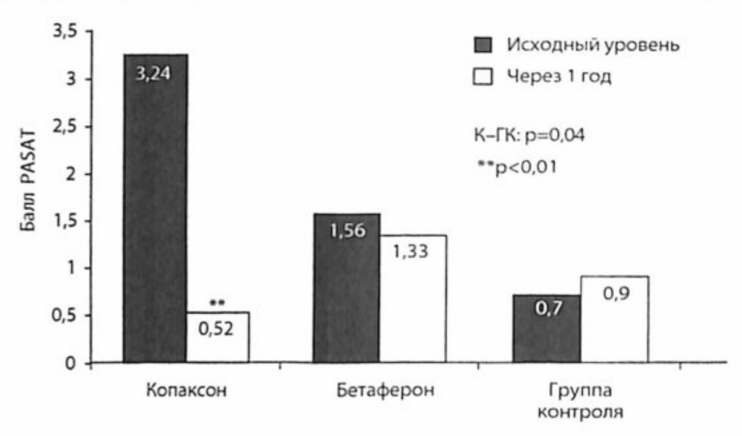


Рис. 22. Динамика когнитивной усталости (PASAT) на фоне иммуномодулирующей терапии.

степени инвалидизации, а также к снижению уровня депрессии, тревоги и дневной сонливости. Качество жизни на фоне применения бетаферона несколько ухудшалось, что можно предположительно объяснить побочными эффектами препарата в виде гриппоподобного синдрома. В группе контроля имела место тенденция к нарастанию депрессии и тревоги, а также к ухудшению качества жизни.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что наиболее выраженное и достоверное положительное влияние на различные проявления усталости наряду с другими характеристиками РС оказывает копаксон. Бетаферон хотя и не способствует значимому снижению утомляемости, но, несомненно, предотвращает ее усугубление. При отсутствии иммуномодулирующей терапии отмечается ухудшение по всем параметрам оценки усталости. Это еще раз подчеркивает необходимость и целесообразность раннего назначения иммуномодулирующей терапии, которая не только меняет течение РС, но и препятствует нарастанию усталости – одного из инвалидизирующих факторов при этом заболевании.

Нельзя исключить, что более заметное влияние копаксона по сравнению с бетафероном на проявления утомляемости может быть объяснено различиями в механизмах их действия. Вероятно, это связано с нейропротективным действием копаксона, обусловленным выделением копаксонспецифичными Th2-лимфоцитами нейротрофических факторов, что приводит к лучшей сохранности аксонов и нейронов в ЦНС.

Следует отметить, что выявление в группе, получавшей копаксон, уменьшения содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 на фоне отчетливой положительной динамики усталости может предположительно свидетельствовать о специфической роли именно этого цитокина в генезе усталости. Аналогичным образом можно предполагать роль снижения уровня дофамина а также норадреналина/адреналина в развитии синдрома усталости, так как на фоне применения копаксона параллельно с уменьшением проявлений утомляемости отмечалась тенденция к нарастанию метаболитов катехоламинов в суточной моче.

Учитывая значительную частоту утомляемости при РС и ее выраженное влияние на различные сферы, следует рекомендовать включение опросников усталости в алгоритм обследования больных РС (в частности шкалу FSS) в качестве скринингового метода. В случае выявления выраженной усталости (если балл FSS составляет 4 и выше) при выборе иммуномодуляторов более предпочтительным является назначение копаксона [2, 8–10, 14, 15].

11.10. Пароксизмальные расстройства

Пароксизмальные неэпилептические нарушения (симптом Лермитта, дизартрия, зуд, парестезии, лицевые миокимии, неэпилептические тонические спазмы) в большинстве случаев хорошо поддаются лечению даже небольшими дозами *карбамазепина* – 50–100 мг/сут. Следует отметить, что у больных РС побочные эффекты этого препарата могут возникать на фоне даже этих небольших доз. Другие противоэпилептические препараты, такие как *габапентин* (100–300 мг/сут.) и *ламотриджин* (500 мг/сут.) переносятся лучше. Габапентин эффективен также для купирования ночных тонических спазмов. При необходимости дозу нужно увеличивать до достижения желаемого результата. Если такое лечение неэффективно, показана гормональная пульс-терапия.

Препаратами второго ряда при лечении данных расстройств являются *дифенин, клоназепам, амитриптилин, баклофен* в индивидуально подбираемых дозах [2, 12, 15].

11.11. Реабилитация больных рассеянным склерозом

Реабилитация имеет огромное значение в лечении больных РС. Целью ее является обеспечение максимальной функциональной независимости путем стабилизации состояния, уменьшения инвалидизации и предупреждения вторичных осложнений. Основными принципами реабилитационного процесса являются непрерывность и комплексность. При этом выбор методов реабилитации должен быть индивидуальным для каждого пациента в связи с разнообразием симптомов, приводящих к инвалидизации. Физиотерапевтическое лечение должно быть направлено на коррекцию спастичности и предупреждение таких ее вторичных проявлений, как развитие патологической позы, деформаций и контрактур. Методист ЛФК должен, по возможности, обучить пациента выполнению необходимой простой домашней работы [1]. Реабилитация необходима больным на всех стадиях заболевания как в стационарных, так и во внестационарных условиях. Успехами ее следует считать не только улучшение самочувствия пациента

и приобретение им большей независимости от окружающих, но и лучшее понимание своей инвалидности. В центре реабилитационной программы – больной и тот, кто за ним ухаживает. В непосредственном контакте с ними должны работать: невролог, физиотерапевт, врач ЛФК, нейропсихолог, медицинская сестра, логопед, социальный работник [15].

Немаловажным вопросом является питание больных. В целом, больные должны употреблять меньше животных жиров и больше растительных жиров и морепродуктов.

Пример рекомендуемой диеты:

- легкие маргарины и масла – 25–60 г/сут.;
- жирная рыба 2–3 раза в неделю;
- обезжиренные йогурт и молоко;
- курица, вырезка;
- овощи или фрукты 5 раз в день;
- зерновой хлеб.

Следует избегать пирогов, пирожных, шоколада, сливок для поддержания нормального веса, так как его избыток затрудняет передвижение. Желательное количество жидкости должно быть не менее 1,5–2 л в день [15].

11.12. Рекомендуемые схемы длительного ведения больных рассеянным склерозом

Начальные проявления РС

1. Установление диагноза с максимальной точностью.
2. Полное информирование пациента и его семьи о заболевании.
3. Информирование обо всех возможных методах лечения и сообщение о разработке новых способов терапии.
4. Периодический осмотр больного и продолжение бесед с ним.
5. При возможности, назначение средств превентивной терапии пациентам с ремиттирующим течением РС.

Обострения РС

1. Активно лечить следует только обострения, протекающие со значительным нарушением функций, длящиеся более 1 нед.
2. Иногда только постельный режим оказывает положительное действие. Тяжелые экзацербации следует лечить внутривенной пульс-терапией метилпреднизолоном в течение 3–5 дней, с последующим переходом на недлительный пероральный прием преднизолона по нисходящей схеме. В случае неэффективности кортикостероидов следует прибегнуть к плазмаферезу.

Лечение РС в стадии хронического прогрессирования

Препаратов, способных значительно повлиять на течение заболевания в стадии хронического прогрессирования, не существует. Все иммуносупрессивные средства оказывают лишь незначительный эффект. Однако и на данном этапе должны осуществляться мероприятия, способные облегчить состояние пациента. Вот почему необходимо:

- оптимизировать программу нейрореабилитации;
- тщательно подобрать дозу противоспастических препаратов, регулировать функцию мочевого пузыря; предупреждать и лечить инфекции мочевыводящих путей; обучить больного самокатетеризации;
- так как некоторые пациенты с хронически протекающим РС реагируют на внутривенную гормональную пульс-терапию, проводить лечение метилпреднизолоном хотя бы 1 раз в год (при хорошем эффекте можно применять внутривенное капельное введение 1 г метилпреднизолона ежемесячно);
- имея в виду возможность развития остеопороза (особенно у женщин), назначать кальцийсодержащие препараты и эстрогены;
- при неуклонном быстром прогрессировании заболевания назначить митоксантрон (можно в сочетании с периодическим проведением гормональной пульс-терапии);
- наблюдая пациента, обращать специальное внимание на возможные осложнения болезни: инфекционные, нарушения настроения, пролежни, контрактуры, нарушения сна и т.д.;

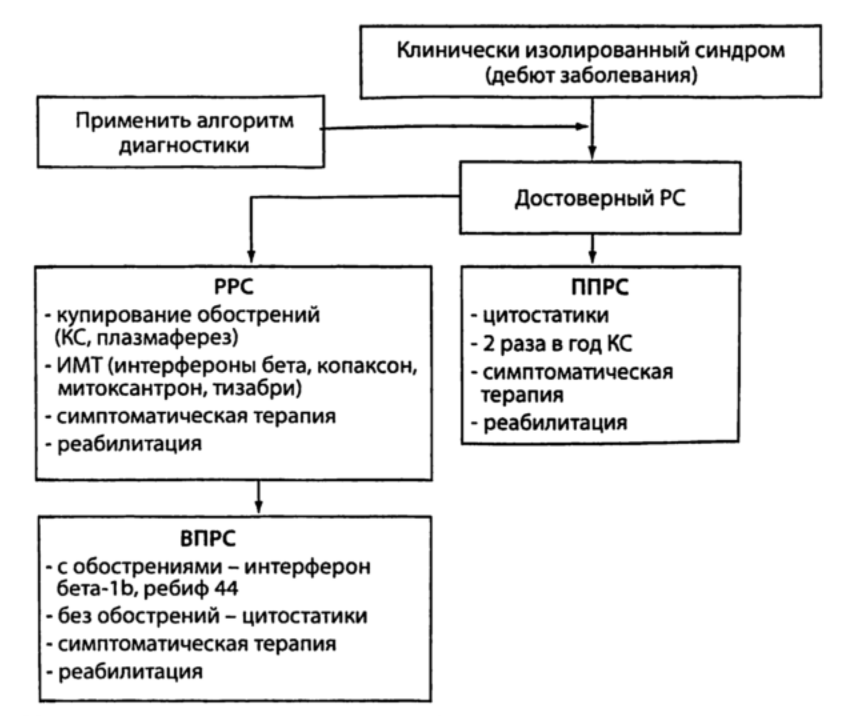


Рис. 23. Алгоритм ведения пациентов с РС.

- при необходимости привлекать к лечению больного различных специалистов: психологов, психиатров, офтальмологов, урологов, сексопатологов, врачей-физиотерапевтов;
- на всех этапах заболевания проводить симптоматическую терапию и реабилитацию;
- больной должен оставаться дома, в привычных условиях, как можно дольше.

Алгоритм ведения пациентов с РС начиная с этапа развития КИС, представлен на рисунке 23.

Литература

1. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
2. *Шмидт Т.Е.* Лечение рассеянного склероза // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №7–8. – С. 322–328.
3. *Benedict R., Munschauer F., Zarevics P.* Effects of l-amphetamine sulfate on cognitive function in multiple sclerosis patients // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255. – P. 848–852.
4. *Crayton H., Heyman R.A., Rossman H.S.* A multimodal approach to managing the symptoms of MS // Neurology. – 2004. – Vol. 63 (Suppl. 5). – P. 12–18.
5. *Fisher J., Priore R., Jacobs L. et al.* Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 2000. – Vol. 48. – P. 885–892.
6. *Hyam J., Aziz T., Bain P.* Post-deep brain stimulation – gradual non-stimulation dependent decrease in strength with attenuation of multiple sclerosis tremor // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254, №7. – P. 854–860.
7. *Jost W.* Botulinum toxin in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 1). – P. I/16–I/20.
8. *Lapierre Y., Hum S.* Treating fatigue // Int. MS J. – 2007. – Vol. 14, №2. – P. 64–71.
9. *Metz L.M., Patten S.B., Rose S.M. et al.* Multiple sclerosis fatigue is decreased at 6 months by glatiramer acetate (Copaxone) // J. Neurol. – 2001. – Vol. 248 (Suppl. 2). – P. II/115.
10. *Metz L.M., Patten S.B., Archibald C.O.* The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue // Neurol. Neurosurgh. Psych. – 2004. – Vol. 75. – P. 1045–1047.
11. *Moulin D.E.* Pain assessment and management in MS // Int. MS J. – 1996. – Vol. 3, №2. – P. 59–63.
12. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
13. *Perez J.* Combined cannabinoid therapy via oromucosal spray // Drugs of Today. – 2006. – Vol. 42, №8. – P. 495–501.
14. *Rammohan K.W., Rosenberg J.H., Lynn D.J. et al.* Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2002. – Vol. 72. – P. 179–83.
15. *Schapiro R.T.* Symptom management in multiple sclerosis. – NY, 1998. – 204 p.
16. *Zifko U., Rupp M.* Modafinil in treatment of fatigue in MS // Neurology. – 2002. – Vol. 249. – P. 983–987.

Глава 12. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Вопросы, касающиеся беременности при РС, возможности грудного вскармливания, вероятности наследования заболевания часто волнуют больных РС. Некоторые вопросы касаются только больных женщин, другие важны как женщинам, так и мужчинам. РС не влияет на фертильность, хотя возможность беременности может быть нарушена вследствие сексуальных расстройств, отмечаемых у многих больных РС.

Многие пациенты, особенно молодые женщины, задают вопрос о возможности будущей беременности сразу после установления диагноза. Лучше постараться временно уклониться от подробного обсуждения данного вопроса по следующим причинам: пациенту требуется время для полного осознания своего состояния, течение РС различно, и вопрос о планировании беременности должен рассматриваться по-разному в зависимости от тяжести инвалидизации. Более чем 50-летние наблюдения показывают, что наличие РС у матери не влияет на частоту невынашиваемости, преждевременных родов, смертности новорожденных и/или врожденных аномалий. Если один из родителей болен РС, риск этого заболевания у ребенка составляет 3–5%, тогда как в популяции он составляет 0,2%. Этот риск равен обычному риску наличия у ребенка врожденных аномалий. При планировании беременности следует обсудить и некоторые другие вопросы. Так возможное послеродовое обострение заболевания, усиление утомляемости могут помешать матери ухаживать за ребенком и потребовать перехода на искусственное вскармливание. Обсуждают возможность беременности, как правило, женщины с небольшой инвалидизацией, и напротив, незапланированные беременности не редки среди больных женщин со значительными когнитивными нарушениями, что чаще всего соответствует грубому двигательному дефекту [1, 6].

Хорошо известно, что беременность оказывает благоприятное влияние на течение многих аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС. Однако в некоторых случаях в первые 3 месяца после родов болезнь может приобретать более агрессивное течение: учащаются и становятся более тяжелыми обострения. Раньше женщинам, больным РС, настоятельно не рекомендовали иметь детей. В последнее время этот взгляд подвергся пересмотру. Наиболее качественное исследование влияния беременности на РС было выполнено в 1998 г. C.Confavreux и соавт., показавшими, что частота

обострений значительно снижается в III триместре беременности и хотя и увеличивается в послеродовом периоде, но затем обычно возвращается к исходной. Причиной этого считают гормональную перестройку, которая сопровождается иммуносупрессией. Механизмы иммуносупрессии при беременности связаны с плацентарными, фетальными и материнскими факторами. В этот период в крови женщины возрастают уровни эстриола, 17-бета-эстрадиола, прогестерона и пролактина, что ведет к снижению активности иммунных ответов. Уровень эстриола постепенно повышается во время беременности, достигая максимума к III триместру беременности, что совпадает с клиническим улучшением, и падает после родов. Вероятно, именно этот гормональный фактор имеет наибольшее значение. Доказано и влияние эстрогенов на иммунную систему. По-видимому, эстрогены действуют на иммунную систему через стромальные клетки, фибробласты и макрофаги. Известно, что эстрогены и прогестерон ингибируют оксид азота и тормозят продукцию фактора некроза опухоли альфа клетками микроглии. После родов уровень этих гормонов быстро возвращается к норме, и иммунная активность вновь возрастает. Кроме того, имеется связь между частотой обострений во время беременности и уровнем кальцитриола – белка, ассоциированного с беременностью. Он является гормональной формой витамина D и угнетает лимфоцитарную пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов. Уровень кальцитриола возрастает в I триместре беременности, достигает максимума к III и быстро снижается в послеродовом периоде. Помимо этого, сам плод вырабатывает противовоспалительные цитокины, что приводит к сдвигу фенотипа лимфоцитов от Th1 к Th2 [4, 5, 7, 12].

В одном исследовании, длящемся в течение 25 лет, показано, что у больных женщин, родивших за этот период детей, заболевание позже переходило в стадию вторичного прогрессирования (по сравнению с нерожавшими пациентками), и они были менее инвалидизированы. Таким образом, беременность и роды негативно не влияют на течение РС, и возможно даже, что беременность оказывает благоприятное воздействие на течение болезни. Показано также, что риск развития РС выше у нерожавших женщин по сравнению с женщинами, имеющими по крайней мере 3 детей, и предполагается, что повторные беременности могут предохранять от возникновения РС. Экзацербации, наступающие в первые месяцы после родов, могут быть спровоцированы не только гормональной перестройкой, но также стрессогенным влиянием самих родов и значительно возрастающей после рождения ребенка физической нагрузкой. Более значительную активизацию болезни, чем роды, вызывают прерывание беременности (как искусственное, так и самопроизвольное) и гистерэктомия [5, 7].

Актуальным для женщин с РС является также вопрос о возможности использования оральных контрацептивов. Данных о том, что эти препараты оказывают негативное влияние на РС, нет, поэтому при необходимости их можно принимать. Однако следует иметь в виду 2 важных обстоятельства. Во-первых, некоторые препараты, применяемые при РС в качестве симптоматической терапии (в частности карбамазепин, антибиотики широкого спектра, назначаемые при мочевых инфекциях), могут снижать эффективность оральных контрацептивов. Во-вторых, как сама беременность, так и противозачаточные средства, применяемые перорально, увеличивают риск тромбоза глубоких вен вследствие утраты эластичности сосудов, снижения венозного тонуса, эндотелиальной пролиферации с фиброзом и гиперплазией сосудистой стенки. Этот риск особенно велик у женщин с ограниченной двигательной активностью. В связи с этим женщинам с ограниченной подвижностью следует рекомендовать другие методы контрацепции. Относительно применения заместительной гормональной терапии у женщин с РС каких-либо определенных данных нет [7, 8, 10, 11].

Во время беременности следует, по возможности, избегать медикаментозного лечения. Применение АКТГ и его синтетических аналогов противопоказано, так как данные препараты угнетают надпочечники плода. В случае выраженного обострения во II и III триместрах беременности допускается применение коротких курсов внутривенных кортикостероидов. Имеются описания применения даже на ранних сроках беременности гормональной пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмафереза для купирования тяжелых обострений с последующим рождением здоровых детей. Считается безопасным применение во время беременности ВВИГ.

Поскольку назначение иммуномодулирующей терапии предполагает длительное, многолетнее ее применение, все женщины детородного возраста должны быть обязательно предупреждены о необходимости контрацепции и прекращении иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии уже на этапе планирования беременности. Если беременность все же наступает, это лечение должно быть прекращено до рождения ребенка и завершения грудного вскармливания. Тем не менее имеются отдельные наблюдения, в которых описываются случаи продолжения лечения интерферонами бета или копаксоном во время беременности. Во всех случаях родились здоровые дети, и наблюдение за ними до 3-летнего возраста не выявило никаких отклонений от нормы [3]. И все же во время беременности и кормления продолжать лечение модифицирующими препаратами не следует. Копаксон относят к препаратам категории В (исследования на животных выявили минимальный риск либо отсутствие риска влияния на плод), интерфероны бета, митоксантрон и тизабри являются препаратами категории С (в исследованиях на животных показано отрицательное влияние на плод), а циклофосфан и метотрексат – препараты категории D (явный риск для плода: применение во время беременности категорически запрещено). После же завершения периода грудного вскармливания желательно как можно раньше начать или возобновить превентивную терапию во избежание возможного обострения. Если пациентка получала митоксантрон, то желателен перерыв в 6 мес. до наступления беременности (хотя имеются сведения о рождении здоровых детей у женщин, получавших митоксантрон во время зачатия). Среди препаратов, нередко на-

значаемых при РС, к категории B относятся оксибутинин, пемолин, силденафил; к категории C – баклофен, карбамазепин, тизанидин, флуоксетин, габапентин, изониазид, пропранолол, блокаторы кальциевых каналов, толтеродин; к категории D – клоназепам, диазепам, фенитоин. Бензодиазепины действуют на плод, приводя к развитию синдрома «вялого ребенка».

Рекомендуемым препаратом при развитии мочевой инфекции в период беременности является *ампициллин*. Тем больным, у которых уже отмечались эпизоды инфекционного поражения мочевыводящих путей, показано его профилактическое назначение, так как весьма вероятно развитие пиелонефрита [8, 9, 11].

Литература

1. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
2. *Confavreux C.* Intravenous immunoglobulins, pregnacy and MS // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 1138–1139.
3. *Coyle P., Brook S., Johnson K. et al.* Pregnancy outcomes in patients with MS treated with glatiramer acetate / In: «Milestones in the first decade of intervention». Poster session abstract book. – Prague, 2005. – P. 31.
4. *Devonshire V., Duquette H., Dwosh E. et al.* The immune system and hormones: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS // Int. MS J. – 2003. – Vol. 10, №2. – P. 45–50.
5. *Dwosh E., Guimond C., Duquette P., Sadovnick A.* The interaction of MS and pregnancy: a critical review // Int. MS J. – 2003. – Vol. 10, №2. – P. 39–42.
6. *Dwosh E., Guimond C., Sadovnick A.D.* Reproductive counselling for MS: a rationale // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 52–59.
7. *Hutchinson M.* Pregnancy in MS // Int. MS J. – 1997. – Vol. 3, №3. – P. 81–84.
8. *Miller A., Lublin F., Coyle P.* Multiple sclerosis in clinical practice. – Martin Dunitz Ltd., 2003. – 224 p.
9. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998.
10. Pregnancy and MS. MS Forum, Montreal, 1998. – P. 30–32.
11. *Sandberg-Wollheim M., Frank D.* Analysis adds to data regarding treatment during pregnancy / In: «MS Grand Round». A.Miller (Ed.). – 2005. – P. 25.
12. *Voskuhl R.* Hormone-based therapies in MS // Int. MS J. – 2003. – №10. – P. 60–66.

Глава 13. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

13.1. Комбинированная терапия

Введение в клиническую практику иммуномодулирующих средств, безусловно, в значительной степени изменило клиническое течение болезни у многих пациентов. Однако их эффективность ограничена, и не все пациенты отчетливо положительно реагируют на иммуномодифицирующую терапию. Предсказать, будет ли какой-либо из препаратов оказывать эффект у данного конкретного больного, невозможно. Ни один из них не обеспечивает полного контроля над рассеянным склерозом. Учитывая, что иммуногенными являются несколько антигенов миелина, можно предположить существование нескольких подтипов болезни. Этим может объясняться, почему больные по-разному реагируют на один и тот же метод лечения [1]. Как указывалось выше, при РС имеются 4 различных патофизиологических процесса, протекающих параллельно. Кроме того, недостаточная эффективность иммуномодулирующих препаратов, воздействующих главным образом на воспалительный компонент РС, объясняется и существенным вкладом в клиническую картину заболевания нейродегенерации. Одним из способов повысить эффективность лечения может быть применение комбинированной терапии. Ее методы могут быть различными. Как уже отмечалось, возможна эскалация терапии с переходом, например, на интерфероны в большей дозе, а затем на митоксантрон. Другой возможностью является одновременное сочетание нескольких препаратов с учетом различных механизмов их действия. И наконец, возможно подавить активность заболевания с помощью иммуносупрессоров, а затем перейти на базисный препарат для длительного лечения. При использовании нескольких препаратов необходимо учитывать возможность появления новых нежелательных эффектов, а также тот факт, что влияние метаболизма одного препарата на метаболизм другого может вести к снижению их эффективности. Возможность комбинированного применения препаратов, учитывая разные механизмы их действия, активно обсуждается, но в настоящее время в клинической практике пока широко не используется [3, 9, 15, 18, 21, 27].

In vitro показано, что митоген-индуцированная активация Т-лимфоцитов лучше подавляется комбинацией *копаксона с бетафероном*, чем каждым из обоих препаратов в отдельности, но описанный эффект не был подтвержден в эксперименте *in vivo*. Это вполне объяснимо, исходя из основных механизмов данных препаратов. Бетаферон, как и другие интерфероны бета, препятствует прохождению активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ, тогда как применение копаксона должно приводить к проникновению через него копаксонспецифичных Th2-лимфоцитов в ЦНС и накоплению пула данных клеток. Тем не менее в настоящее время в США проводится исследование по совместному применению *авонекса* и *копаксона*.

Весьма обнадеживающие результаты получены при проведении в течение 3 лет комбинированной терапии *копаксоном с митоксантроном*. Гипотеза, обосновывавшая данную терапию, основывалась на том, что митоксантрон разрушает пул аутоагрессивных Т-лимфоцитов, а копаксон усиливает выработку Th2-лимфоцитов с противовоспалительными свойствами. Таким образом, краткосрочная иммуносупрессия митоксантроном в сочетании с последующим длительным применением копаксона может обеспечить надежную и эффективную долгосрочную терапию РС. В исследование были включены 27 пациентов с высоким риском быстрой инвалидизации: с частыми и тяжелыми обострениями, требующими проведения 2 и более курсов кортикостероидной терапии за 1 год и имеющими 10 и более очагов на МРТ. Пациентам 1 раз в месяц в течение 3 мес. вводили 10–20 мг митоксантрона и 1000 мг метилпреднизолона. Затем в течение 2 мес. митоксантрон ежемесячно вводился на фоне дополнительного назначения копаксона. Этот период был необходим в связи с тем, что для накопления определенного пула копаксон-специфичных Th2-лимфоцитов в ЦНС требуется время. В дальнейшем пациенты получали только копаксон в стандартной дозировке. В результате было отмечено снижение частоты обострений на 95% и уменьшение среднего балла инвалидизации с 5,5 до 4,0. У 3 больных развилась лейкопения, регрессировавшая при снижении дозы митоксантрона. У 1 пациентки через 7 мес. после окончания введения митоксантрона был зафиксирован острый полимиелоцитический лейкоз, регрессировавший через 12 мес., в дальнейшем обострений этого гематологического осложнения отмечено не было. Кардиальных осложнений не было ни у одного пациента [20].

Идет клиническое исследование сочетанного применения *копаксона с миноциклином*, являющимся тетрациклиновым аналогом. Это недорогой пероральный и хорошо переносимый препарат. Миноциклин ингибирует матриксные металлопротеазы и таким образом предотвращает проникновение Т-лимфоцитов в ЦНС. Ранее показано, что при ЭАЭ комбинация этих препаратов оказывает лучший эффект, чем каждый из них в отдельности. Данные III фазы клинического исследования применения копаксона в сочетании с 200 мг миноциклина продемонстрировали, что через 9 мес. терапии число активных очагов уменьшилось на 63%, новых очагов в Т2-режиме – на 65%, а частота обострений снизилась на 65% по сравнению с монотерапией копаксоном.

Можно предположить, что эффективной окажется и комбинация *интерферонов бета с митоксантроном*, так как подобное сочетание может привести к большему подавлению пролиферации аутоагрессивных клеток [2].

Проведено 2-летнее исследование по совместному применению *бетаферона* и *азатиоприна* у больных ВПРС, не отвечающих на лечение только бетафероном. Теоретической предпосылкой подобной комбинации являлось то, что азатиоприн блокирует образование антител к ацетилхолиновым рецепторам при миастении. Было предположено, что он может также блокировать и образование НАТ при лечении РС интерферонами бета. В исследование были включены 15 пациентов, имеющих 2 или более обострений, требовавших кортикостероидной терапии, или ухудшившихся на 0,5 балла за 1 год на фоне лечения бетафероном. Бетаферон в дозе 8 млн МЕ применялся одновременно с 50 мг азатиоприна. На 2-м году такой комбинированной терапии частота обострений снизилась на 50%. Лишь у 1 больного выявлялись активные очаги на МРТ. Было отмечено значительное улучшение в нейропсихологических тестах. Частым нежелательным эффектом была лимфопения, отмеченная по крайней мере по 1 разу у всех больных. Однако в большом рандомизированном исследовании по сочетанному применению *авонекса* с *азатиоприном* разницы по сравнению с монотерапией авонексом получено не было. На этом основании был сделан вывод о том, что сочетание азатиоприна с интерферонами бета хорошо переносится, но не оказывает значимого синергичного эффекта. Здесь следует заметить, что авонекс является наименее иммуногенным интерфероном и соответственно, его применение сопровождается наименьшим образованием НАТ. Вероятно, именно этим и можно объяснить отсутствие дополнительного эффекта азатиоприна, добавление которого к терапии интерферонами имело целью как раз блокирование этих НАТ.

Исследуется возможность сочетания *иммуномодуляторов* со *статинами*. Статины подавляют экспрессию молекул адгезии, меняют соотношение фенотипов Т-лимфоцитов в пользу Th2, замедляют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. В эксперименте показан хороший эффект сочетанного применения статинов с копаксоном. Напротив, сочетание статинов с ребифом привело к ухудшению течения ЭАЭ. Вероятно, это объясняется противоположным действием препаратов на матриксные металлопротеазы. Этот эффект необходимо учитывать при назначении интерферонов бета пациентам, получающим статины по поводу сопутствующей сосудистой патологии.

Проводится исследование по совместному применению *копаксона* и *эстриола*. Во 2-й его фазе было показано снижение числа и объема очагов через 3 мес. на 80%, также через 6 мес. подобного комбинированного лечения было зафиксировано улучшение когнитивных функций.

Проводятся исследования по совместному применению *бетаферона* и *ребифа с препаратом CellCept*, который блокирует синтез пурина в активированных Т- и В-лимфоцитах. Подобная терапия привела к тому,

что у 71% пациентов снизился балл инвалидизации, а 17% больных остаются стабильными.

Таким образом, возможности комбинированной терапии РС широко изучаются – в настоящее время проводится 95 исследований с различными комбинациями препаратов, что открывает дальнейшие перспективы в терапии РС [1, 6, 7].

13.2. Новые подходы к лечению рассеянного склероза

В настоящее время проводятся исследования с целым рядом препаратов, которые, возможно, также будут с успехом применяться в лечении РС. Попытки создания новых методов лечения РС основываются на имеющихся представлениях о его патогенезе. Уже широко применяемыми методами лечения РС являются: терапия цитокинами и антицитокинами (интерфероны бета), использование противовоспалительных агентов, воздействие на тримолекулярный комплекс (копаксон), воздействие на молекулы адгезии, костимуляции и дифференцированного развития лейкоцитов (тизабри).

Даклизумаб (зенапакс), как и натализумаб, представляет собой моноклональные антитела, препятствующие активации и экспансии Т-лимфоцитов. В нескольких исследованиях показано положительное действие сочетанного применения даклизумаба (вводимого внутривенно) с интерферонами бета при недостаточной их эффективности у пациентов с «агрессивным» РРС и на ранних этапах ВПРС. В настоящее время ведется исследование эффективности подкожного введения препарата при активном РРС [8, 16, 23, 25].

Алемтузумаб (Campath-1H) – моноклональные антитела, связывающие антигены на поверхности тимоцитов, клеток «натуральных киллеров» и В-лимфоцитов. Результаты II фазы исследования эффективности алемтузумаба весьма обнадеживают: применение его при активном РРС привело к большему снижению частоты обострений на 72–87% по сравнению с терапией ребифом, а также к уменьшению балла EDSS. Среди побочных явлений препарата наиболее серьезными являются развитие аутоиммунного тиреоидита и тромбоцитопенической пурпуры. Начата III фаза исследования [4, 8, 16, 23–25].

Ритуксимаб – моноклональные антитела, связывающие антигены на прекурсорных В-лимфоцитарных клетках и В-лимфоцитах. Ритуксимаб вызывает цитолиз, а возможно и апоптоз В-лимфоцитов. Препарат утвержден для лечения неходжкинской лимфомы, ревматоидного артрита и диффузной В-клеточной лимфомы. При РРС препарат вводился внутривенно в дозе 1000 мг 2 раза в месяц. Подобное лечение привело к значительному снижению числа очагов, накапливающих контраст. В настоящее время проводится исследование эффективности этого препарата при ППРС и оптикомиелите [8, 16, 23, 25].

Применение моноклональных антител небезопасно. Их иммуномодулирующие эффекты могут значительно увеличивать риск возникновения

опасных аутоиммунных заболеваний через 12–24 мес. после прекращения лечения и различных, в том числе и оппортунистических, инфекций. Недавно описаны 2 случая развития ПМЛ у пациентов, получающих ритуксимаб по поводу системной красной волчанки.

Статины. С 1987 г. статины широко применяются для коррекции гиперхолестеринемии, а в 1995 г. было обнаружено, что они обладают и иммуномодулирующими свойствами. Показано, что при ЭАЭ статины препятствуют развитию паралича конечностей у мышей и даже способствуют восстановлению движений. Предполагается, что одним из механизмов действия этого класса препаратов является связывание с молекулами адгезии, что приводит к уменьшению активации провоспалительных лимфоцитов и препятствует их миграции через ГЭБ. Кроме того, статины, как свидетельствуют экспериментальные данные, оказывают и нейропротективное действие, замедляя дегенерацию прекурсоров ОДЦ.

Недавно опубликованы результаты 2 небольших исследований по применению статинов при РРС. В открытом исследовании с участием 7 пациентов применяли 20 мг ловастатина. По данным МРТ было отмечено снижение воспалительной активности РС, однако влияния на клинические проявления РС препарат не оказал. В другом открытом исследовании пациенты с РРС в течение 6 мес. получали 80 мг симвастатина в сутки (максимальную дозу, разрешенную FDA). Было отмечено снижение числа контрастируемых очагов на 45%. В США проводится плацебо-контролируемое исследование с участием 152 пациентов по применению статинов на стадии КИС. По всей вероятности, в качестве монотерапии статины оказывают недостаточный эффект при лечении РС, но они могут быть весьма перспективными для проведения комбинированной терапии. В эксперименте показана большая эффективность сочетанного применения аторвастатина с копаксоном по сравнению с использованием только копаксона. В то же время результаты клинического применения аторвастатина с интерфероном бета-1а не продемонстрировали положительного эффекта. Таким образом, возможность и эффективность применения статинов при РС нуждается в дальнейшем подтверждении.

В настоящее время ведется клиническое исследование влияния *инсулиноподобного фактора роста-1* (insulin-like growth factor-1) на течение РС. Показано, что этот цитокин снижает проницаемость ГЭБ, а также уменьшает количество и размер очагов демиелинизации при ЭАЭ.

Разрабатывается метод *вакцинации Т-клетками* и *пептидами Т-клеточных рецепторов*. Метод основан на стимуляции эндогенных иммунных механизмов, препятствующих развитию патологического процесса при РС. В эксперименте показано, что такая вакцинация успешно защищает животных от возникновения ЭАЭ, а в развитой его стадии снижает выраженность клинических проявлений и их продолжительность. Клинические испытания методов были проведены лишь на очень незначительном числе больных, и заключения об эффективности пока делать нельзя. Теоретически такой метод имеет хорошие терапевтические возможности,

поскольку вызывает иммунные ответы, сходные с защитными иммунными реакциями, и не вызывает общей иммуносупрессии [5].

Разрабатывается также метод применения измененных пептидных связей. Они отличаются от обычного пептида антигена несколькими аминокислотами, в связи с чем вызывают неполную активацию Т-клеток. В результате образуется другой спектр цитокинов.

Изучается возможность применения блокаторов фосфодиэстеразы (ФДЭ). ФДЭ ингибируют циклические нуклеотиды – цАМФ и цГМФ. ФДЭ-4, специфичная для цАМФ, обнаружена в воспалительных клетках. Ее подавление приводит к повышению уровня цАМФ и снижению воспалительного ответа. Применяемый ранее ингибитор ФДЭ-4 – *ролипрам* – обладал значительными побочными эффектами, ограничивающими его применение. Вероятно, наиболее подходящим является препарат второго поколения ФДЭ-4 – *циломиласт*.

Исследуется эффективность перорального применения *эстриола* – основного гормона беременности. Основанием для такого исследования послужили 2 положения: 1) преобладание женщин среди больных РС; 2) улучшение течения заболевания во время беременности, особенно во время III триместра. Эстриол продуцируется плацентой и определяется только во время беременности. Показано его положительное действие при ЭАЭ. В настоящее время известны результаты I фазы исследования по пероральному применению этого гормона у женщин с РРС и ВПРС. В каждой группе было по 6 пациенток. 6 мес. применения эстриола в дозе 8 мг/сут. оказались эффективными только в группе с РРС. Было обнаружено снижение уровня провоспалительных интерферона гамма и ФНО-альфа, повышение уровня противовоспалительного ИЛ-5 и значительное уменьшение числа контрастируемых очагов. Кроме того, отмечено некоторое улучшение когнитивных функций (по тесту PASAT). Переносимость препарата была хорошей. Для подтверждения этих результатов планируется двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с включением пациенток только с РРС.

Весьма эффективным может оказаться применение *лаквинимода – 3-квинолинкарбоксимида*, сходного по структуре с роквинимексом (линомидом), который во II и III фазах клинических исследований показал снижение МРТ-активности при РС. Однако испытание линомида было приостановлено из-за развития побочных реакций: инфаркта миокарда, перикардита, серозных воспалительных реакций. Лаквинимод менее токсичен. Механизмом его действия является замедление миграции воспалительных клеток через ГЭБ и сдвиг фенотипа Т-лимфоцитов в сторону Th2. Применение лаквинимода в дозе 0,3 мг/сут. в течение 24 нед. продемонстрировало снижение активности патологического процесса, определяемой по МРТ (на 41% по сравнению с плацебо). Применение лаквинимода в дозах 0,3 и 0,6 мг/сут. показало безопасность использования большей его дозировки и более высокую ее эффективность. В настоящее время проводится III фаза рандомизированного исследования.

Фумарат. Этот препарат в Германии применялся с 1959 г. для лечения псориаза, но до 1994 г. не был лицензирован. Препарат снижает число молекул адгезии и усиливает апоптоз Т-клеток, что приводит к увеличению продукции ИЛ-10 и иммунному сдвигу к Th2-цитокиновому профилю. Вначале его применение ограничивалось частым развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, но появление новой формы – диметилфумарата – уменьшило число подобных нежелательных явлений до 6%. Результаты 6-месячного перорального применения фумарата в дозе 240 мг 3 раза в день привело к снижению частоты обострений на 32%, что сопровождалось уменьшением числа контрастируемых очагов на 69% и снижением числа новых, увеличивающихся и гипоинтенсивных очагов. Препарат также проходит III фазу исследования [12].

Терифлуномид является скорее иммуносупрессором, чем иммуномодулятором. Это активный метаболит лефлуномида – препарата, используемого при лечении ревматоидного артрита с 1998 г. Терифлуномид оказывает цитостатический эффект на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и вызывает сдвиг цитокинового профиля лимфоцитов и макрофагов в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов. Во II фазе клинических испытаний препарат применяли у пациентов с РРС и ВПРС в дозе 7 и 14 мг. При обеих дозировках препарата имелась тенденция к снижению частоты обострений. Замедление нарастания инвалидизации было более выражено на большей дозе. Нежелательными явлениями были: назофарингиты, алопеция, тошнота, повышение уровня печеночных ферментов, диарея, артралгия, нейтропения. В настоящее время проходит III фаза исследования этого препарата, результаты которой ожидаются к 2010 г. В 2007 г. также начата III фаза исследования по применению терифлуномида при КИС [26].

Исходя из того, что препарат *миноциклин* обладает множественным иммунным действием (ингибирует активацию микроглии, пролиферацию Т-клеток, модулирует уровни нескольких воспалительных цитокинов), он также, вероятно, может использоваться в лечении РС. Показано, что миноциклин замедляет формирование активных новых очагов. Планируется исследование его эффективности в сочетании с применением интерферона бета.

Исследуется эффективность препарата, который пока обозначается как *MBP 8298*. Препарат воздействует на иммунную толерантность, стимулируя АГ-специфичные регуляторные клетки. Его применяют при хроническом прогрессировании РС в дозе 500 мг в/в каждые 6 месяцев. Предварительные результаты показали замедление прогрессирования заболевания. В настоящее время проводится III фаза исследования.

Изучается возможность применения препарата *BHT 3009* при РРС и ВПРС в различных дозах в комбинации с аторвастатином.

Препарат *рапамицин* подавляет антигенобусловленную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, в связи с чем изучается его эффективность в различных дозировках при РРС и ВПРС. По предварительным данным, препарат оказывает положительное действие как на клинические, так и на нейровизуализационные проявления заболевания.

Предпринимаются попытки воздействия на патологический процесс при ВПРС *треосульфаном*, который является иммуносупрессором и ранее применялся в лечении рака яичников. Препарат подавляет пролиферацию клеток, включая патогенетически значимые иммунные клетки. Показано замедление прогрессирования заболевания, снижение частоты обострений и положительная динамика на МРТ при применении треосульфана в дозе 7 г/м² каждые 3 месяца в течение 1 года. Проводится III фаза исследования [17, 28].

Изучается *дозозависимый эффект копаксона*. Результаты II фазы рандомизированного исследования с его применением в стандартной (20 мг) и двойной дозе (40 мг) показали, что большая дозировка препарата безопасна, хорошо переносится и оказывает большее влияние на частоту обострений и активность процесса, определяемую по МРТ [3]. Ведутся поиски и средств нейропротекции, которые могли бы способствовать защите и регенерации поврежденных аксонов и олигодендроцитов. Исходя из механизмов аксонального повреждения (см. выше), теоретически возможны различные подходы к нейропротекции. Один из них должен быть направлен на *подавление эксайтотоксичности*. Основным возбуждающим медиатором является глутамат, а продолжительное возбуждение нейронов может приводить к их гибели. В связи с этим возможно применение *антагонистов глутаматных рецепторов*.

Другим методом может быть применение *ингибиторов синтетазы оксида азота*. Этот фермент катализирует продукцию оксида азота. В эксперименте на животных показано, что его подавление останавливает воспалительный процесс. Ингибиторами синтетазы оксида азота являются уже хорошо известные препараты, такие как дексаметазон, кумарины. Однако при длительном применении они могут полностью ингибировать фермент, в то время как небольшие количества его в организме необходимы. Предпринимаются попытки создания таких ингибиторов, которые снижали бы уровень оксида азота до нормального. Избыток оксида азота угнетает функцию митохондрий, что ведет к накоплению ионов натрия и кальция. Поэтому не исключено, что нейропротективный эффект могут оказывать *блокаторы натриевых каналов* (флекаин, лидокаин) и *ингибиторы натриево-кальциевого ионного обмена* (бепридиол). При ЭАЭ показано нейропротективное действие флекаина и фенотоина.

Продолжается поиск *ингибиторов кальпакаинов*. Кальпакаины – нейтральные протеазы, активируемые кальцием, регулируют функцию многих белков, ограничивая протеолиз одних и инициируя полное разрушение других. В процессе валлеровской дегенерации аксонов повышение уровня внутриклеточного кальция приводит к активации кальпакаинов и, как следствие, к повреждению аксонов.

Для сохранения аксонов необходимо также обеспечить *связывание свободных радикалов,* так как избыточная продукция их приводит к повреждению и гибели аксонов и нейронов. Таким действием, вероятно, обладают *селегилин, разагилин и коэнзим Q10*. Однако их применение при болезни

Паркинсона не оказало значимого нейропротективного действия. Очевидно, связывание свободных радикалов должно осуществляться в комбинации с применением других препаратов.

Антиоксиданты предупреждают или уменьшают оксидативный стресс, однако неизвестно, проникают ли они через ГЭБ и возможно ли достижение их адекватной концентрации внутри клетки.

Нейродегенерация сопровождается нарушением контроля апоптоза, что приводит к гибели клеток. В процессе апоптоза ключевую роль играют протеолитические ферменты – каспазы. В настоящее время известны 16 каспаз, из которых при апоптозе клеток мозга наиболее изучена каспаза-3. Таким образом, применение *ингибиторов каспаз* также может быть использовано в качестве нейропротекции.

Имеются данные о нейропротективной роли *половых гормонов*, в частности эстрогена и прогестерона. Они усиливают антиоксидантные механизмы, снижают эксайтотоксичность, меняя активность глутаматных рецепторов, обеспечивают нейротрофическую поддержку аксонов, стимулируют ремиелинизацию, улучшают синаптогенез и способствуют росту дендритов. Их роль в нейропротекции показана при инсульте и черепно-мозговой травме. Не исключено, что их применение будет полезным и при РС.

На экспериментальной стадии находится изучение возможности *заместительной терапии аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга.* Давно и хорошо известно, что костный мозг содержит прогениторные клетки, способные трансформироваться в любые клетки крови. И только не так давно было обнаружено, что в нем имеются и стволовые клетки с нейрогенным потенциалом. Их обнаружение означает по крайней мере теоретическую возможность нейрональной регенерации. Ранее полагали, что нейрональная регенерация невозможна. Потенциальными источниками прогениторных полипотентных клеток могут быть: эмбрион, абортивный плод, полипотентные клетки крови пуповины. После внутривенного введения эти мезенхимальные клетки путем пока неизвестно, каких механизмов, попадают в головной и спинной мозг. *In vitro* и *in vivo* показано, что эти прогениторные клетки обладают способностью дифференцироваться в нейрональные и глиальные клетки, а также в ОДЦ. Следует подчеркнуть, что все эти данные получены в эксперименте, а клинические исследования по оценке эффективности и безопасности этого метода, учитывая определенные этические проблемы, только планируются [10, 11, 14, 22, 29].

Таким образом, ведется активный поиск возможностей воздействия на самые разные звенья патогенетических процессов РС. Это, безусловно, вселяет надежду на то, что в будущем будут найдены средства его излечения.

Литература

1. *Кичерова О.А., Рейхарт Л.И., Быченко С.М.* Рассеянный склероз. – Тюмень: Сити-пресс, 2007. – 152 с.
2. *Chan A., Stuve O., von Ahsen N.* Immunosupression in clinical practice // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 22–27.
3. *Cohen J., Rovaris M., Goodman A. et al.* Randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2006. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. S99.
4. *Fox E., Coles A., Margolin D.* ITP following treatment of multiple sclerosis patients with alemtuzumab in CAMMS223: case report and risk management plan implementation // Multiple Sclerosis. – 2006. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 800.
5. *Fox E., Markovitz C., Wynn D. et al.* TERMS (Tovaxin for Early Relapsing MS) phase 2b // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S21, 56.
6. *Gold R.* Combination therapies in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 51–60.
7. *Gonsette R.* Combination therapy for MS // Int. MS J. – 2004. – Vol. 11. – P. 10–21.
8. *Hauser S.* Monoclonal antibodies: the future // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S13, 29.
9. *Hawkins C., Filippi M., De Stefano N.* Short-term combination of glatiramer acetate with IV steroid treatment preceding treatment with GA alone offers early and persistent effects on MRI-disease activity in patients with MS // Multiple Sclerosis. – 2006. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 801.
10. *Hohlfeld R.* How promising is hematopoetic stem cell transplantation in multiple sclerosis? // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1147–1149.
11. *Kappos L., Kuhle J., Gass A. et al.* Alternatives to current disease-modifing treatment in MS: what do we need and what can we expect in the future? // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 5). – P. V/57–V/64.
12. *Kappos L., Miller D., MacManus D. et al.* BG00012, a novel oral fumarat, is effective in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2006. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. S100.
13. *Kappos L., Antel J., Comi G. et al.* Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, №11. – P. 1124–1140.
14. *Karussis D., Karageorgiou C., Gowda B.* Safety, phase I/II study with intrathecal and intravenous injection of mesenchimal stem cells in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14. – P. S21, 57.
15. *Kaufman M.* Future therapies in MS // MS Newsletter. – 2004. – Vol. 3. – P. 27–30.
16. *Killestein J., Polman C.* Cytotoxic immune responses mediated by monoclonal antibodies in MS: incorrectly dismissed as ineffective? // Int. MS J. – 2007. – Vol. 14, №2. – P. 39–40.
17. *Kleinschnitz C., Meuth S., Stuve O. et al.* Multiple sclerosis therapy: an update on recently finished trials // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254, №11. – P. 1473–1490.
18. *Lublin F.* MS trial desighs for the 21 century: building on recent lessons // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 5). – P. V/46–V/53.
19. *Osinde M., Mullershausen F., Dev K.* Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors // Neuropharm. – 2008. – Vol. 52. – P. 1210–1218.
20. *Ramtahal J., Jacob A., Das K., Boggild M.* Use of mitoxantrone and glatiramer acetate combination in patients with very active relapsing-remitting MS / In: «Milestones in the first decade of intervention. Poster session abstract book». – Prague, 2005. – P. 30.

21. *Reggio E., Nicoletti A., Fiorilla T. et al.* The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting MS patients // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252, №10. – P. 1255–1261.
22. *Rice C., Halfpenny C., Scolding N.* Cell therapy in demyelinating diseases // J. Am. Soc. Exp. Neuro Therap. – 2004. – Vol. 1. – P. 415–423.
23. *Rommer P., Stuve O., Goertsches R. et al.* Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 28–35.
24. *Selmaj K.* Alemtuzumab significantly increases the proportion of clinically disease-free patients with relapsing-remitting multiple sclerosis compared with subcutaneous interferon beta-1a: results from a phase 2 study // Multiple Sclerosis. – 2008. – Vol. 14., S21, 56.
25. *Simpson B., Coles A.* Rationale for cytotoxic monoclonal antibodies in MS // Int. MS J. – 2007. – Vol. 14, №2. – P. 48–56.
26. *Tallantyre E., Evangelou N., Constantinescu C.* Spotlight on teriflunomide // Int. MS J. – 2008. – Vol. 15. – P. 62–68.
27. *Tumani H.* Corticosteroids and plasms exchange in multiple sclerosis / J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 36–42.
28. *Wiendl H., Kieseier B., Weissert R. et al.* Treatment of active secondary progressive multiple sclerosis with treosulfan // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254, №7. – P. 884–889.
29. *Yong V., Giuliani F., Xue M. et al.* Experimental models of neuroprotection relevant to multiple sclerosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S32 – S37.

Глава 14. ЭТИЧЕСКИЕ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

С течением заболевания почти все больные РС становятся инвалидами, что изменяет жизнь не только самих пациентов, но и их близких – родителей, супругов, детей. Поскольку в настоящее время радикальное излечение РС невозможно, особое значение при ведении таких больных приобретают деонтологические и этические проблемы. Все медицинские и социальные проблемы должны решать вместе специалисты, сам больной и его окружение. Работу в таком направлении следует начинать уже со стадии первых встреч с больным. Врач часто видит свою роль лишь как специалиста в диагностике и лечении, что является только частью его работы. Еще до установления точного диагноза необходимо достижение полного взаимопонимания с пациентом. В настоящее время считается, что пациент должен быть информирован о возможности диагноза РС, если только нет особых причин скрывать это. Во всех остальных случаях, вероятно, лучше сказать больному, что его диагноз пока остается неясным, в связи с чем он должен находиться под наблюдением невролога, получая, если это необходимо, симптоматическую терапию. Сообщать о возможности диагноза РС следует до начала дальнейших исследований для его подтверждения. Больной должен получить полную информацию о заболевании и существующих методах лечения, в том числе и обо всех иммуномодулирующих препаратах. Результаты опроса больных показывают, что 90% из них хотели бы, чтобы диагноз им сообщался немедленно. При этом 97% пациентов предпочитают, чтобы диагноз им был сообщен врачом, а 3% – родственниками. Однако примерно 30% пациентов диагноз сообщается только через 1–3 года, а 30% – еще позже [1, 3]. Такое откладывание сообщения диагноза в значительной степени снижает доверие к врачу. Однако следует помнить, что сообщение установленного диагноза пациенту означает для него начало новой жизни, в которой изменятся все ее аспекты – физический, психический, социальный. Врач обязан внимательно выслушать пациента и позволить ему задавать самые различные вопросы. Как правило, в настоящее время больные достаточно хорошо осведомлены о своей болезни, и они больше уважают врача, который может открыто обсуждать с ними все вопросы, связанные с диагностикой и лечением.

Одна из наиболее сложных задач – своевременно поставить диагноз РС. Установление верного диагноза может быть очень сложным, и на ранней стадии необходимо исключить другие, курабельные заболевания. Важно помнить, что в дебюте болезни ее проявления могут быть только субъективными и их легко отнести к разряду «невротических» или «ипохондрических». Такое отношение, естественно, ухудшает контакт пациента с врачом, что еще более затрудняет правильную диагностику.

Основной вопрос состоит не в том, говорить или не говорить пациенту о его диагнозе, а как сказать о нем. Многие больные, рассказывая о том, как они узнали о своем заболевании, отмечают, что им сообщили диагноз слишком поздно и без соответствующей информации о болезни. Нередко они вообще случайно узнают о своем диагнозе из разговора врачей или заглядывая в историю болезни. То, как врач сообщит диагноз и как выслушает больного, определяет последующую психологическую адаптацию пациента. Уже при подозрении на РС больные испытывают значительный эмоциональный стресс. Восприятие диагноза больными хорошо проиллюстрировано в статье, опубликованной в 1977 г. врачом-психиатром Александром Барнфилдом, который сам болен РС. Он описал собственный опыт, типичный для подавляющего большинства больных РС. Его эмоциональная реакция на долгий процесс установления точного диагноза была очень яркой, он ощущал потребность в ответах на многие вопросы. После установления диагноза он вначале испытал шок и страх, затем – гнев на несправедливость судьбы, и лишь позже наступило эмоциональное восстановление и «принятие» диагноза [2].

Отложить сообщение диагноза можно лишь в некоторых случаях: если больной моложе 20 лет; при его выраженной эмоциональной лабильности или снижении интеллекта; при отсутствии поддержки окружающих; если родственники хотят сообщить пациенту диагноз сами.

Больные предпочитают, чтобы диагноз им сообщался в отсутствие других пациентов, в присутствии супруга или других членов семьи. Сообщить диагноз нужно в максимально доброжелательной форме, обязательно с ободрением и надеждой на доброкачественное течение болезни и возможные новые перспективы в лечении. Диагноз лучше воспринимается больными, если врач называет его рассеянным склерозом, а не демиелинизирующим заболеванием или воспалением спинного мозга. Следует объяснить, что, хотя пока нет средства полного излечения РС, при естественном течении болезни организм сам справляется с большинством атак. Самое трудное время – первые 6–12 месяцев после установления диагноза, когда пациент «прислушивается» к разным «мелочам», не связанным с заболеванием, что важно разъяснить пациенту. И все-таки сообщение диагноза является значительным стрессом для больных. Они испытывают страх перед физическими, эмоциональными и социальными последствиями заболевания, и большинство из них нуждаются в назначении на определенный период анксиолитиков или антидепрессантов [3].

Иногда как сообщение диагноза, так и сокрытие его может привести к осложнениям как для пациента, так (юридически) и для врача. Описан

случай, когда молодому человеку после 1-й атаки заболевания не было сказано о подозрении на РС. Во время наступившей длительной ремиссии он получил специальность часовщика, а последующие экзацербации сопровождались выраженными зрительными и глазодвигательными расстройствами, что не позволяло ему работать. В другом случае пациентке после развития у нее РБН сообщили о весьма вероятном диагнозе РС. Следующая атака болезни не наступала в течение многих лет, а больная все годы находилась в состоянии депрессии и была вынуждена принимать антидепрессанты. И в том, и в другом случае врачам были предъявлены судебные иски [2].

У многих пациентов после сообщения им диагноза наступает эмоциональный «блок», и они не в состоянии правильно воспринять информацию врача о заболевании. В результате больные в течение многих месяцев не задают вопросов, касающихся их дальнейшего образа жизни, прогноза заболевания, факторов риска и т.д. Вот почему лечащий врач должен сам активно осветить некоторые аспекты, и прежде всего, по поводу прогноза заболевания. Нужно объяснить, что РС больше влияет на качество, чем на продолжительность жизни. Через 15 лет болезни более 40% больных могут работать. Если в течение 5–10 лет болезнь протекала относительно благополучно, то высока вероятность мягкого развития заболевания и в следующие 5–10 лет. Описаны периоды ремиссий до 35 лет. Прогноз лучше при дебюте болезни в молодом возрасте и начале с чувствительных расстройств. Однако в целом течение болезни непредсказуемо.

Нередко у пациентов после установления диагноза появляются суицидальные мысли, в связи с чем очень важным является контроль за психическим состоянием больного и, помимо назначения по показаниям антидепрессантов и анксиолитиков, проведение психотерапии. Многие психологические аспекты при получении диагноза такого серьезного заболевания, как РС, весьма схожи с чертами посттравматических стрессовых расстройств [4].

В некоторых странах больные с установленным диагнозом и их родственники посещают первичные информационные курсы, где встречаются со специалистами по РС – неврологами, психологами, врачами-физиотерапевтами, средним медицинским персоналом, социальными работниками. Цель таких курсов – вывести больного из шока, вызванного диагнозом, и адаптировать к будущей жизни с наличием хронического заболевания, на что требуется, обычно, около года. Адаптационный тренинг не менее важен, чем медикаментозное лечение. В этой связи важным является организация специальных клинических центров, кабинетов для лечения больных РС, участие пациента и его родственников в работе соответствующих ассоциаций.

Обычно больные обеспокоены возможностью передачи своего заболевания детям. РС прямо не наследуется, но генетическая предрасположенность к заболеванию существует. Около 20% РС – семейные случаи. У детей пациентов с РС риск развития заболевания в 30–50 раз выше, чем в популяции, хотя статистически он равен лишь риску получения серьезной черепно-мозговой травмы.

Не нужно пугать больных женщин беременностью. При планировании беременности не следует ничего советовать, лучше обсудить все аспекты ее последствий и предоставить решение пациентке и ее семье. Беременность и роды не влияют на долгосрочный прогноз болезни. Во время беременности течение болезни становится более мягким, а в первые 3 месяца после родов может наступить ухудшение. Однако данные о последствиях родов для течения РС противоречивы, и временное ухудшение, вероятно, обусловлено не самими родами, а возросшей физической нагрузкой и стрессом. Вопрос о том, влияют ли стрессовые ситуации на течение РС, остается открытым. Существует мнение, что очень значимый стресс, такой как война или серьезная физическая травма, может вызывать заметную иммуносупрессию, которая не ухудшает течения РС; напротив, незначительный стресс приводит к дисбалансу иммунной системы и вызвает экзацербацию. Предположительно, однородные стрессы могут оказывать как иммуносупрессорный, так и противоположный эффект у разных людей. Это зависит от многих факторов, включая вегетативные и нейроэндокринные реакции на стресс и иммунный статус пациента в момент его. Большинство пациентов уверены в связи стресса с началом заболевания или его обострениями. Некоторые из них пытаются изменить весь образ своей жизни, чтобы избегать возможных стрессовых ситуаций. И хотя большинство специалистов также считают стресс провоцирующим фактором обострений РС, все же нужно объяснить пациенту, что сама такая перемена образа жизни является большим стрессом и может привести к нежелательным последствиям.

Пациентам, которые боятся заразить РС своих близких, нужно сообщить, что болезнь не заразна. Однако больные РС не должны быть донорами.

Обострения РС часто провоцируются инфекциями, в том числе верхних дыхательных путей, в связи с чем больные должны избегать простудных заболеваний. Лучше избегать различных прививок (хотя убедительных данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии вакцинации на течение РС, нет), помня о возможном включении при вакцинации даже «убитой» вакциной механизма «молекулярной мимикрии». Однако вакцинацию против гриппа проводить можно и нужно, так как высокая гипертермия, почти всегда сопровождающая данное заболевание, с большой долей вероятности вызовет ухудшение состояния. В недавних исследованиях показано, что после противогриппозной вакцинации активность РС может даже уменьшиться. Строгих доказательств связи травм и операций с последующими обострениями РС нет. Все же следует рекомендовать только самые необходимые хирургические вмешательства с использованием, при возможности, местной анестезии.

Жаркая погода и повышение температуры определенно вызывают ухудшение у большинства больных, вплоть до развития псевдообостре-

ний. В таких случаях нужно убедить пациента, что при этом не происходит необратимых изменений, рекомендовать холодный душ, при возможности, установление кондиционера. Больные РС не должны соблюдать какую-то особую диету. Следует лишь избегать существенного прибавления в весе, которое может являться дополнительным отрицательным фактором при наличии двигательных расстройств.

На каждом этапе болезни пациент нуждается в особом виде помощи.

В ранней стадии, при легкой инвалидизации это, в основном, коррекция образа жизни, обеспечение поддержки семьи и желательное продолжение работы. РС – заболевание, влияющее на все аспекты семейной жизни. Вот почему необходимо оказывать психологическую помощь не только самим больным, но и членам семьи, полностью информируя о характере болезни. Например, такие проявления болезни, как нарушение походки или дискоординация, понятны всем членам семьи. Но осознать, что утомляемость, когнитивные нарушения, эмоциональная лабильность тоже являются проявлениями заболевания, для окружающих трудно – зачастую данные симптомы воспринимаются как каприз, внося разлад в семейную жизнь. Дети больных РС также нуждаются в особом внимании. Больные родители часто недооценивают влияние, которое их заболевание оказывает на ребенка. Причем, дети больше переживают эмоциональные и когнитивные нарушения у родителей, чем их физические дефекты. Скрывать диагноз болезни родителя не нужно. Диагноз РС для семьи можно характеризовать как «незванного гостя, который неожиданно входит в дом с большим количеством багажа, занимает все комнаты и остается навсегда». Этот «гость» вносит перемены в налаженный образ жизни, вселяет неуверенность в будущем, меняет социальное и экономическое положение семьи. И семья должна научиться жить в новых условиях.

Для больного очень важно как можно дольше оставаться социально активным. К моменту установления диагноза 60% больных работают, а через 5 лет половина из них оставляют работу. Часто не из-за того, что они не справляются с ней, а из-за неправильного отношения к ним на службе. Через 10–15 лет от начала болезни работают только 20% пациентов. Большинство больных прекращают работать из-за повышенной утомляемости, а не вследствие значительной инвалидизации. Продолжают работать после установления диагноза больше те больные, которые встречают понимание со стороны работодателей и коллег. В большинстве случаев для успешного продолжения служебной деятельности необходимы лишь минимальные изменения условий работы. Так, если ведущим симптомом является повышенная утомляемость, обычно достаточно фиксированного рабочего времени, выделения места для отдыха, предоставления возможности выполнения работы на дому, обеспечения диктофоном и компьютером. При императивных позывах – частые короткие перерывы, оборудование рабочего места недалеко от туалетной комнаты. Профессиональная незанятость не должна быть следствием болезни. По правилам ООН инвалиды должны иметь равные возможности для продуктивного труда. Многие европейские

страны в 1995 г. подписали соответствующие акты. Принята Международная программа «Через работу – к независимости», обеспечивающая Общества РС и работодателей информацией о трудоустройстве инвалидов с РС.

Литература

1. Giving the diagnosis of MS / In: «Early management of MS». D.Bates, S.Fredrikson (Eds). – 2003. – P. 52.
2. Multiple sclerosis / D.Paty, G.S.Ebers (Eds). – Philadelphia, 1998. – 572 p.
3. *Papathanasopoulos P., Nikolakopoulou A., Scolding N.* Disclosing the diagnosis of MS // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252. – P. 1307–1309.
4. *Steck B.* The psychosocial impact of multiple sclerosis on families and children // Int. MS J. – 2000. – Vol. 7, №2. – P. 63–70.

ПРИЛОЖЕНИЯ. НАИБОЛЕЕ УПОТРЕБЛЯЕМЫЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ

Оценка функциональных систем по Куртцке

1. Пирамидная система

0 – норма;
1 – признаки патологии без двигательных нарушений;
2 – минимальные двигательные нарушения;
3 – от легкого до умеренного парапареза или гемипареза (явная слабость, но большинство движений может выполняться непродолжительное время, слабость представляет для больного проблему); выраженный монопарез (движения практически полностью отсутствуют);
4 – выраженный парапарез или гемипарез (движения затруднены), умеренный тетрапарез (двигательные возможности ограничены, движения могут выполняться непродолжительное время); или моноплегия;
5 – параплегия, гемиплегия или выраженный тетрапарез;
6 – тетраплегия.

2. Мозжечок

0 – норма;
1 – патологические симптомы без координаторных нарушений;
2 – легкая атаксия (явный тремор или неловкость движений, легкие нарушения координации);
3 – умеренно выраженная туловищная атаксия или атаксия в конечностях (тремор или неловкость движений нарушают все виды движений);
4 – тяжелая атаксия во всех конечностях (большинство движений трудновыполнимо);
5 – невозможность выполнения координированных движений в связи с атаксией.

3. Стволовые функции

0 – норма;
1 – только патологические симптомы;

2 – умеренно выраженный нистагм или другие легкие нарушения;
3 – грубый нистагм, выраженная слабость наружных глазодвигательных мышц или умеренное нарушение функций других черепных нервов;
4 – выраженная дизартрия или какое-либо другое нарушение функций;
5 – невозможность глотать или говорить.

4. Чувствительность

0 – норма;
1 – снижение вибрационной чувствительности или двумернопространственного чувства в 1 или 2 конечностях;
2 – легкое снижение тактильной или болевой либо глубокой чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или снижение вибрационной чувствительности (двумернопространственного чувства) в 3 или 4 конечностях;
3 – умеренное снижение тактильной или болевой либо глубокой чувствительности и/или существенное снижение вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или легкое снижение тактильной или болевой чувствительности и/или умеренное снижение во всех пробах на глубокую чувствительность в 3 или 4 конечностях;
4 – выраженное снижение тактильной или болевой чувствительности либо потеря проприоцептивной чувствительности, изолированные или в сочетании друг с другом в 1 или 2 конечностях; либо умеренное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или грубое снижение проприоцептивной чувствительности в более чем в 2 конечностях;
5 – выпадение всех видов чувствительности в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности почти на всей поверхности туловища;
6 – выпадение всех видов чувствительности на туловище и конечностях.

5. Функция тазовых органов

0 – норма;
1 – легкая задержка мочеиспускания или императивные позывы;
2 – умеренно выраженная задержка или императивные позывы на мочеиспускание или дефекацию, или редко возникающее неудержание мочи (периодическая самокатетеризация, сдавление руками мочевого пузыря для его опорожнения или эвакуация кала при помощи пальцев);
3 – частое неудержание мочи;
4 – требуется практически постоянная катетеризация (и постоянные вспомогательные меры для эвакуации стула);
5 – утрата функции мочевого пузыря;
6 – утрата тазовых функций.

6. Функция зрения

0 – норма;
1 – скотома с остротой зрения (корригируемой) выше 0,6;

2 – скотома на стороне хуже видящего глаза, с максимальной остротой зрения (корригируемой) от 0,6 до 0,35;
3 – большая скотома на стороне хуже видящего глаза, либо умеренное ограничение полей зрения, с максимальной остротой зрения (корригируемой) от 0,35 до 0,15–0,2;
4 – на стороне хуже видящего глаза выраженное ограничение полей зрения с максимальной остротой зрения (корригируемой) от 0,2 до 0,1; 3-я степень плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 и ниже;
5 – максимальная острота зрения у хуже видящего глаза (корригируемая) менее 0,1; 4-я степень плюс максимальная острота у лучше видящего глаза 0,35 и ниже;
6 – 5-я степень плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 и менее.

7. Церебральные функции

0 – норма;
1 – только нарушения настроения (не влияющие на балл по шкале EDSS);
2 – легкое снижение интеллекта;
3 – умеренное снижение интеллекта;
4 – выраженное снижение интеллекта;
5 – деменция либо некомпетентность больного.

8. Другие функции, другие неврологические симптомы, связанные с РС

а) спастичность;
б) другие;
0 – нет;
1 – легкие (выявляемые только при специальных пробах);
2 – умеренные (легкое нарушение функции);
3 – выраженные.

Расширенная шкала инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale)

0,0 – неврологический статус нормален;
1,0 – признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в одной функциональной системе (ФС) (за исключением церебральной);
1,5 – признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в более чем одной ФС (за исключением церебральной);
2,0 – легкие признаки инвалидизации (II степени) в одной ФС;
2,5 – легкие признаки инвалидизации (II степени) в двух ФС;
3,0 – умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС. Либо легкие признаки инвалидизации (II степени) в трех или четырех ФС. Пациент ходячий;
3,5 – ходячий. Умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС и в одной-двух ФС – II степени. Либо в двух ФС – III степени. Либо в пяти ФС – II степени;
4,0 – ходячий, посторонней помощи не требуется. Самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 ч в день. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в одной ФС либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 500 м;
4,5 – ходячий, посторонней помощи не требуется. Повседневная активность не нарушена. Может ходить в течение всего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в одной ФС либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 м;
5,0 – может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 м. Повседневная активность нарушена. В одной ФС – V степень, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения для 4,0 балла;
5,5 – может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Повседневная активность ограничена. В одной ФС – V степень, либо сочетание меньших степеней, но превышающих степени, оговоренные в пункте 4,0;
6,0 – ходьба с периодической/односторонней постоянной поддержкой около 100 м с/без отдыха. III степень более чем в двух ФС;
6,5 – ходьба с постоянной двусторонней поддержкой около 20 м без отдыха. III степень более чем в двух ФС;
7,0 – не может пройти даже 5 м без помощи. «Прикован» к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Посторонняя помощь не требуется. Повседневная активность в инвалидной коляске

12 ч в день. IV степень более чем в одной ФС. Очень редко V степень только в пирамидной системе;

7,5 – может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Требуется помощь в передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. IV степень более чем в одной ФС;

8,0 – «прикован» к кровати/стулу или передвигается в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. IV степень в нескольких ФС;

8,5 – «прикован» к постели большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. IV степень в нескольких ФС;

9,0 – беспомощный, «прикованный» к постели больной. Может вступать в контакт и есть. IV степень в большинстве ФС;

9,5 – полностью беспомощный, «прикованный» к постели больной. Не может полноценно вступать в контакт или есть/глотать. IV степень практически во всех ФС;

10 – смерть от рассеянного склероза.

Балл EDSS

от 0 до 3,0 – легкая степень инвалидизапции;
от 3,5 до 5,5 – средняя степень инвалидизации;
от 6,0 – тяжелая степень инвалидизации – иммуномодулирующая терапия не показана.

Оценка неврологического статуса по шкале SCRIPPS

Функциональные системы	Максимальное число баллов	норма	легкая	умеренная	выраженная
Мышлснис и настросние	10	10	7	4	0
Чсрспные нсрвы:	21				
острота зрсния		5	3	1	0
поля зрсния, ДЗН, зрачки		6	4	2	0
глазодвигатсльные функции		5	3	1	0
нистагм		5	3	1	0
Бульбарныс чсрспныс нсрвы	5	5	3	1	0
Двигатсльная сфсра:	20				
правая рука		5	3	1	0
лсвая рука		5	3	1	0
правая нога		5	3	1	0
лсвая нога		5	3	1	0
Сухожильныс рсфлсксы:	8				
на руках		4	3	1	0
на ногах		4	3	1	0
Симптом Бабинского D, S (по 2 балла каждая сторона)	4	4	–	–	0
Чувствитсльность:	12				
правая рука		3	2	1	0
лсвая рука		3	2	1	0
правая нога		3	2	1	0
лсвая нога		3	2	1	0
Мозжсчок:	10	5	3	1	0
вcрхнис конcчности					
нижнис конcчности		5	3	1	0
Походка, равновcсис	10	–1	7	4	0
Спcциальная катcгория: мочcвой пузырь/кишcчник, сcксуальныс нарушcния	0	0	–3	–7	–10
Общий балл	100				

Балл больного по шкале SCRIPPS____________________

Балл по специальной категории вычитается из суммы всех баллов, все остальные баллы по системам складываются.

Оценка функции рук (Arm Index)

	Нет затруднений	Выполняется не в полной мере	Выполнение невозможно
Одевание, включая застегивание пуговиц и «молний»			
Умывание и причесывание			
Пользование ножом и вилкой			
Пользование мелкими предметами			

0 – норма;
1 – минимальные симптомы в одной или обеих руках, не мешающие выполнению перечисленных функций;
2 – умеренно выраженные симптомы в одной или обеих руках, затрудняющие выполнение перечисленных функций (хотя оно и возможно);
3 – выраженные симптомы в одной или обеих руках, делающие невозможным выполнение по крайней мере одной из перечисленных функций;
4 – выраженные симптомы в обеих руках, делающие невозможным выполнение всех перечисленных функций, хотя минимальные направленные на их выполнение движения возможны;
5 – выраженные симптомы в обеих руках, даже минимальные направленные движения невозможны;
х – затруднения движений обусловлены не РС, а другими причинами.

Шкала оценки утомляемости (FSS – Fatigue Severity Scale)

1. Мои мотивации снижаются, когда я устаю.
2. Физическая нагрузка влияет на мою утомляемость.
3. Я очень быстро устаю.
4. Утомляемость нарушает мою повседневную деятельность.
5. Утомляемость часто создает различные проблемы для меня.
6. Утомляемость даже предшествует физической нагрузке.
7. Утомляемость мешает мне выполнять мои обязанности.
8. Утомляемость – один из 3 основных симптомов, мешающих мне.
9. Утомляемость создает для меня проблемы в работе, семейной жизни и социальной сфере

Каждое такое утверждение пациент должен оценить, поставив балл от 1 до 7:

1 балл – совершенно не согласен, 7 баллов – совершенно согласен.

Баллы по каждому пункту суммируются и делятся на 9. Если полученный результат больше или равен 4, утомляемость считается выраженной.

MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire – Нейропсихологический опросник для пациентов с рассеянным склерозом)

1. Для пациента

Имя: ______________________

Дата: ____________

Пол: м/ж (обведите нужное кружком)

Инструкции

Ниже представлены вопросы, затрагивающие проблемы, с которыми вы, возможно, сталкиваетесь. Укажите, как часто подобные затруднения имеют место и в какой степени они выражены. Оценка осуществляется за период, включающий последние 3 месяца.

Поставьте галочку в соответствующей ячейке таблицы.

	Случается очень часто, это оказывает значительное отрицательное влияние на жизнь	**Случается довольно часто, оказывает влияние на жизнь**	**Случается время от времени, редко представляет собой проблему**	**Случается очень редко, не является проблемой**	**Ни разу не отмечалось**
	4	3	2	1	0
1. Часто ли вы отвлекаетесь?					
2. Бывает ли так, что вы теряете нить повествования, когда кто-либо вам что-нибудь говорит?					
3. Вам не удается быстро справиться с проблемами?					
4. Забываете ли вы о назначенных встречах?					
5. Забываете ли вы то, о чем читаете?					
6. Испытываете ли вы затруднения, когда рассказываете о передачах, которые недавно смотрели по телевидению?					
7. Необходимо ли вам неоднократно разъяснять суть заданий, которые предстоит выполнить?					
8. Приходится ли вам напоминать о намеченных делах?					
9. Забываете ли вы о поручениях, которые планировали выполнить?					
10. Испытываете ли вы затруднения, когда отвечаете на вопросы?					
11. Трудно ли вам одновременно выполнять 2 дела?					
12. Теряете ли вы смысл того, что кто-либо пытается донести до вас в словесной форме?					
13. Трудно ли вам контролировать свои побуждения?					
14. Доводилось ли вам смеяться или плакать из-за малозначительной причины?					
15. Случалось ли вам слишком много говорить или избыточно фиксироваться на своих собственных интересах?					

2. Для родственника пациента или лица, осуществляющего уход за ним

Имя пациента: ____________________

Ваше имя: ____________________

Сколько раз в неделю вы видитесь с пациентом?

Как долго вы знакомы с пациентом?

Кем вы приходитесь пациенту?

Супруг(а)

Ребенок

Проживаю в гражданском браке

Другой член семьи

Друг/подруга

Родитель

Инструкции

Ниже представлены вопросы, затрагивающие проблемы, с которыми пациент, возможно, сталкивается. Укажите, как часто подобные затруднения имеют место и в какой степени они выражены. Оценка осуществляется за период, включающий последние 3 месяца.

Поставьте галочку в соответствующей ячейке таблицы.

	Случается очень часто, это оказывает значительное отрицательное влияние	Случается довольно часто, оказывает влияние на жизнь	Случается время от времени, редко представляет собой проблему	Случается очень редко, не является проблемой	Ни разу не отмечалось
	4	3	2	1	0
1. Часто ли он/она отвлекается?					
2. Бывает ли так, что он/она теряет нить повествования, когда кто-либо ему/ей что-нибудь говорит?					
3. Ему/ей не удается быстро справиться с проблемами?					
4. Забывает ли он/она о назначенных встречах?					
5. Забывает ли он/она то, о чем читает?					
6. Испытывает ли он/она затруднения, когда рассказывает о передачах, которые недавно смотрел(а) по телевидению?					
7. Необходимо ли ему/ей неоднократно разъяснять суть заданий, которые предстоит выполнить?					
8. Приходится ли ему/ей напоминать о намеченных делах?					
9. Забывает ли он/она о поручениях, которые планировал(а) выполнить?					
10. Испытывает ли он/она затруднения, когда отвечает на вопросы?					
11. Трудно ли ему/ей одновременно выполнять 2 дела?					
12. Теряет ли он/она смысл того, что кто-либо пытается донести до него/нее в словесной форме?					
13. Трудно ли ему/ей контролировать свои побуждения?					
14. Доводилось ли ему/ей смеяться или плакать из-за малозначительной причины?					
15. Случалось ли ему/ей слишком много говорить или избыточно фиксироваться на своих собственных интересах?					

Шмидт Татьяна Евгеньевна,
Яхно Николай Николаевич

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Руководство для врачей

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Корректоры: *О.В.Воронцова, К.В.Резаева*
Компьютерный набор и верстка: *И.А.Кобзев, А.Ю.Кишканов*

ISBN 978-5-00030-831-8



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 08.09.20. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 17,50.
Заказ №157426

Издательство «МЕДпресс-информ».
121069, Москва, ул. Поварская, д. 31/29, пом. VI, ком. 2, оф. 15
e-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru
www.03book.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета
в ПАО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, к. 5.